

УДК 616-079:616.233+616.24-006.4

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКИХ

© 2011 г. С.Н. Кабанов, С.З. Карташов, Е.М. Непомнящая, Ю.Н. Лазутин, С.А. Зинькович, И.А. Лейман

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт
14 линия, 63, г. Ростов н/Д, 344037,
rnioi@list.ru

Rostov Research Cancer Institute,
14 Line, 63, Rostov-on-Don, 344037,
rnioi@list.ru

В Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте в период с 1989 по 2004 г. находилось на лечении 37 больных с нейроэндокринными опухолями легких. 6 пациентов с высокодифференцированным карциноидом получили только оперативное лечение. 3- и 5-летняя выживаемость в этой группе больных составила 92 %. 31 больной с низкодифференцированным карциноидом или нейроэндокринноклеточным раком получили комплексное лечение, включающее операцию и 2 курса адъювантной аутогемохимиотерапии по схеме EP. Продолжительность жизни прослежена у 23 больных указанной группы и была следующей: 3 года прожили 29 %, а 5 лет – 16.

Ключевые слова: легкие, нейроэндокринные опухоли.

37 patients with neuroendocrinal tumours were treated at Rostov Cancer Research Institute during the period 1989–2004. 6 patients had highly-differentiated carcinoid – surgical treatment was performed. 3-year and 5-year survival was 92 %. 31 patients had low-differentiated carcinoid or neuroendocrinal cell cancer – they underwent complex treatment – surgery + 2 courses of autohemochemotherapy (EP scheme). Lifespan of 23 patients under surveillance was as follows: 3-year survival – 29 %, 5-year survival – 16 %.

Keywords: bland, neuroendocrinal tumours.

Опухоли диффузной эндокринной системы, согласно международной классификации, называют карциноидами. Они возникают из одиночных гормонопродуцирующих клеток нервного происхождения – секреторных нейроцитов, образующихся из нейробластов нервного гребешка. Их принято объединять в группу или серию APUD-клеток (Amine Precursors Uptake and Decarboxylation), чему в русской транскрипции соответствует аббревиатура ПОДПА (поглощение и декарбоксилирование предшественников аминов). Они рассеяны в слизистых оболочках желудочно-кишечного и респираторного трактов, а также других органов.

Традиционное мнение о редкости бронхолегочных карциноидов в настоящее время признано ошибочным [1–3]. В действительности они составляют 2–4 % от всех опухолей легких. Согласно последней гистологической классификации, все карциноидные опухоли относятся к злокачественным новообразованиям [4]. Бронхолегочные карциноиды делят на типичные (высокодифференцированные) и атипичные (анаплазированные, низкодифференцированные) [3–6].

С точки зрения анатомии различают центральные и периферические бронхолегочные карциноиды. По характеру роста центральные опухоли могут быть эндобронхиальными в виде полипа, экстрабронхиальными в виде айсберга или интрамуральными (смешанными) в виде гантели, песочных часов. Периферические карциноиды могут быть поверхностными (субплевральными) и глубокими [7].

Клинически часть этих опухолей протекает бессимптомно и выявляется случайно при рентгенологическом обследовании. У других больных развиваются отчетливые клинические проявления, обусловленные ростом опухоли в просвет бронха, присоединившимся воспалением легочной ткани. Симптоматика и клиника центральных бронхолегочных карциноидов определяется в первую очередь степенью нарушения бронхиальной проходимости по Джексоу, и в соответствии с тремя ее степенями различают 3 клинических периода (стадии) течения заболевания: первый соответствует частичному бронхостенозу, второй связан с возникновением так называемого клапанного или вентильного стеноза бронха, третьему свойственна полная или стойкая окклюзия бронха с развитием необратимых изменений в легочной ткани и ее гибелью. Клиническое течение периферического карциноида также можно разделить на три периода. В первом (бессимптомном) периоде периферическая нейроэндокринная опухоль ничем себя не проявляет и обнаруживается при профилактической флюорографии или рентгенологическом исследовании. Во втором и третьем периодах (начальных и выраженных проявлений) симптоматика и клиника карциноида определяются величиной опухоли, глубиной ее расположения в легочной ткани, взаимоотношением с прилежащими бронхами, сосудами, органами и тканями, степенью малигнизации, проявлением карциноидного синдрома. Таким образом, наиболее частыми клиническими симптомами бронхолегочных карциноидов являются кашель, лихорадка, одышка, боли в грудной клетке, кровохарканье [7, 8].

В ряде случаев нейроэндокринные опухоли легких клинически проявляются карциноидным синдромом. Развитие этого синдрома связывают с поступлением в кровь биологически активных веществ: серотонина, 5-гидрокситриптофана, брадикинина, гистамина, АКТГ, простагландинов, гастрина, соматостатина, мелатонина, инсулина, глюкагона, катехоламинов, вазоактивного интестинального полипептида (ВИП), кальцитонина и других, пока еще неизвестных продуктов, синтезируемых карциноидами. Карциноидный синдром встречается при бронхолегочных карциноидах нечасто (от 0 до 3 %), в 4–5 раз реже, чем при других локализациях. Клиническая картина карциноидного синдрома может быть моносимптомной или же развернутой, включающей все известные проявления: диарею, боли в животе, вздутие и урчание кишечника, острые язвы желудка (возможно, связанные с выработкой опухолью глюкагона, гастрина и гистамина), бронхоспазм, гипертонию, гипергликемию, приливы, поражение клапанов сердца, гиперсеротонинемия, коллапс и острую сердечную недостаточность во время операции, обусловленную скорее всего острой надпочечниковой недостаточностью. Карциноидный синдром при бронхолегочных карциноидах чаще всего проявляется бронхоспазмом (приступы удушья), реже приливами, поносами, поражением сердца. Иногда он протекает явно, чаще скрыто и может быть не диагностирован, а симптоматика его рассматривается изолированно вне связи с имеющейся у больного опухолью [9].

Патогенетически проявления карциноидного синдрома связывают с поступлением в кровь высокоактивного амина – серотонина, который вырабатывается клетками опухоли или ее метастазами. Применение антисеротониновых препаратов, в частности, Н1-блокатора супрастина, уменьшает эти проявления и может служить профилактикой серотониновых кризов. Хирургическое удаление опухоли приводит к нормализации уровня полипептидных гормонов и нейрамина в плазме и исчезновению нарушений, связанных с их повышенным содержанием в организме [9, 10].

Среди осложнений бронхолегочных карциноидов выделяют гиповентиляцию, обструктивную эмфизему, ателектаз, пневмоцирроз, бронхит, бронхоэктазы, абсцедирующую пневмонию, кровотечение, компрессионный синдром, прорастание соседних органов и тканей, метастазирование в лимфатические узлы и органы.

Диагноз бронхолегочного карциноида устанавливается на основании вышеописанной клинической картины и данных дополнительных методов исследования. Рентгенологическая диагностика – рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, прицельные рентгенограммы в оптимальной проекции, рентгеноскопия, томография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография.

Большое значение имеет бронхоскопия, при которой в просвете бронха выявляется опухоль. Карциноид чаще всего обильно кровоснабжается бронхиальными артериями, повреждение которых при биопсии может привести к серьезному кровотечению.

С целью верификации процесса при периферическом карциноиде выполняют чрескожную трансторакальную пункционную биопсию [5], при центральном расположении опухоли – прямую биопсию во время выполнения фибробронхоскопии. Кроме того, производится цитологическое исследование мокроты на атипичные клетки.

Лабораторная диагностика карциноидных опухолей основывается на изучении уровня серотонина и его метаболитов в моче. Наиболее распространенный тест – определение экскреции 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в суточной моче (эффективность – 70 %, специфичность – 100 %), которая в норме не должна превышать 9 мг/сут. Необходимо отметить, что иногда при высоком содержании серотонина в крови и 5-ОИУК в моче карциноидного синдрома нет. В то же время известны наблюдения карциноидного синдрома без увеличения уровня серотонина и продуктов его распада. Полагают, что не только само вещество вызывает весь симптомокомплекс карциноидного синдрома. По-видимому, степень проявления реакции на серотонин зависит от чувствительности к нему тканей, скорости его выброса, а также от взаимодействия серотонина с другими активными веществами [11].

Лечение больных с бронхолегочным карциноидом возможно только хирургическим путем. Хирургическая тактика определяется видом карциноида и наличием или отсутствием необратимых легочных изменений. Основным видом хирургического вмешательства при типичном карциноиде являются реконструктивно-пластические операции и экономные резекции легкого. При атипичном карциноиде объем операции зависит от особенностей распространения опухоли, наличия или отсутствия метастазов. Основными видами вмешательства в данном случае являются лобэктомия или пневмонэктомия с обязательной ревизией зон регионарного метастазирования. По данным литературы [6, 12], адекватный объем оперативного вмешательства обеспечивает в 100 % 3- и 5-летнюю выживаемость в группах высоко- и умереннодифференцированных карциноидов. В то же время в группе низкодифференцированных карциноидов 3-летняя выживаемость составляет 50 %, 5-летняя – 37 %, а при мелкоклеточном раке легкого (МРЛ) – соответственно 23 и 17 % [6, 12]. Свыше 3 и 5 лет как в группе МРЛ, так и в группе анаплазированного карциноида живут пациенты без регионарных лимфогенных метастазов (N0) или с поражением бронхопульмональных лимфатических узлов (N1). При большем распространении процесса все больные умирают в течение 2 лет после операции от генерализации процесса.

В торакальном отделении РНИОИ под наблюдением находилось 37 больных с нейроэндокринными опухолями. Среди них было 14 женщин (37,8 %) и 23 мужчины (62,2 %) в возрасте от 18 до 68 лет. У 26 пациентов (70,3 %) опухоль располагалась центрально, у 11 остальных больных (29,7 %) имела место периферическая форма роста опухоли. У 5 больных (13,5 %) опухоль протекала бессимптомно и была выявлена случайно при профилактическом флюорографическом обследовании, в то время как 32 больных (86,5 %) обратились за медицинской помощью и были

обследованы в связи с появлением различных симптомов заболевания. При этом кашель беспокоил 26 чел. (81,3 %), лихорадка имела место у 22 (68,8 %), у 20 (62,5 %) была одышка, боли в грудной клетке привели к врачу 18 (56,3 %) и еще 16 чел. (50 %) заставило обследоваться кровохарканье. Ни у одного пациента мы не наблюдали проявлений карциноидного синдрома.

Все больные подверглись оперативному лечению. Одному больному была произведена бронхопластическая операция (при центральной форме опухоли), у 4 оперативное вмешательство было ограничено клиновидной резекцией (при периферическом расположении опухоли). Лобэктомия выполнена 17 пациентам, 4 проведена операция в объеме билобэктомии, пневмонэктомия осуществлена 11 пациентам.

У 6 пациентов (16,2 %) при гистологическом исследовании выявлен типичный (высокодифференцированный) карциноид и у остальных 31 (83,8 %) – анаплазированный (низкодифференцированный) карциноид или нейроэндокринноклеточный рак.

Больным с низкодифференцированным карциноидом или нейроэндокринноклеточным раком с метастатическим поражением лимфатических узлов корня и/или средостения в послеоперационном периоде проведено 2 курса адъювантной аутогемохимиотерапии по схеме ЕР (этопозид + цисплатин).

Распределение больных по стадиям заболевания и степени распространенности опухолевого процесса представлено в таблице.

Продолжительность жизни прослежена у 6 пациентов с типичным (высокодифференцированным) карциноидом, у которых и 3-, и 5-летняя выживаемость составила 92 %, и у 23 больных с атипичным (низкодифференцированным) карциноидом или нейроэндокринноклеточным раком. У данной категории больных 3-летняя выживаемость составила 29, а 5-летняя – 16 %.

Распределение больных нейроэндокринноклеточными опухолями по стадиям

Стадия заболевания		Количество больных
IA	T1N0M0	3
IB	T2N0M0	5
IIA	T1N1M0	8
IIB	T3N0M0	14
	T2N1M0	
IIIA	T1N2M0	7
	T2N2M0	
	T3N0-2M0	

Таким образом, следует считать необходимым установление морфологического варианта карциноидов. Лечебная тактика у больных с высоко- и умереннодифференцированными опухолями может ограничиваться оперативным вмешательством. Особенности клинического течения и прогноза атипичного карциноида сближает его с мелкоклеточным раком легкого и требует применения методов комбинированного или комплексного лечения. Прогноз и выбор лечебной стратегии у этих больных одинаковы и определяются главным образом распространенностью процесса.

Литература

1. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого. М., 1994. 480 с.
2. Чемодуров Н.Т., Мещеряков В.В., Гейвандов М.Г. Карциноиды и карциноидный синдром // Вопросы клинической медицины. Симферополь, 1997. С. 174–175.
3. Бебезов Б.Х. Карциноидные опухоли легкого (клиника, диагностика, хирургическое лечение и прогноз): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. 24 с.
4. Международная гистологическая классификация опухолей легких ВОЗ (Lyop, 2004) // Новости клинической цитологии России. 2008. Т. 12, № 1–2. С. 44.
5. Двораковская И.В. Метастазирующие карциноиды бронхов // Вопросы онкологии. 1978. № 2. С. 23–28.
6. Франк Г.А., Трахтенберг А.Х., Богуславский В.М. О прогнозе мелкоклеточного рака и злокачественного карциноида легкого // Вопросы онкологии. 1989. Т. 35, № 2. С. 192–198.
7. Бирюков Ю.В. Бронхолегочные карциноиды (клиника, диагностика, хирургия). М., 2000. С. 208.
8. Самсонов В.А. Карциноидные опухоли легкого: клинко-морфологическая характеристика, диагностика // Архив патологии. 1995. № 4. С. 20–24.
9. Дерижанова И.С. Опухоли диффузной эндокринной системы – карциноиды. Ростов н/Д, 1991. 285 с.
10. Дерижанова И.С., Резникова Г.Л. Апудомы легких // Вопросы онкологии. 1985. № 4. С. 21–26.
11. Симоненко В.Б. Нейроэндокринные опухоли. М., 2000. 289 с.
12. Мосин И.В. Современные виды хирургического лечения доброкачественных опухолей и карциноида трахеи и бронха: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1990. С. 18.

*Поступила в редакцию**14 июля 2010 г.*
