

ГУ РОНЦ
им. Н.Н.Блохина РАМН,
Москва

КАРЦИНОИДНЫЕ ОПУХОЛИ ТОРАКАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

М.Д. Тер-Ованесов, Б.Е. Полоцкий

*Карциноидные опухоли
bronхолегочной
локализации – это
медленнорастущие
опухоли,
характеризующиеся
достаточно хорошим
прогнозом, даже в случае
наличия регионарных
лимфогенных метастазов,
при условии адекватного
хирургического лечения.
Адекватный характер
хирургического лечения при
условии хорошего
локального контроля
способен максимально
улучшить прогноз течения
заболевания и удлинить
ремиссию. В то же время,
наиболее злокачественная
форма нейроэндокринной
опухоли легкого –
мелкоклеточный рак
a priori определяет
неблагоприятный прогноз
течения заболевания.*

Карциноидные опухоли были впервые описаны более 100 лет назад О.Lubarsch [24], который на секционном материале обнаружил в дистальном отделе тощей кишки множественные подслизистые образования. Впервые термин «*karzinoide*» был предложен С.Оберндорфом [29] в 1907 г. для описания сходных между собой опухолей, морфологически напоминающих аденокарциному, но характеризующихся более торпидным течением. Карциноидные опухоли могут возникать в различных органах, однако, наиболее часто встречаются в органах ЖКТ, легких и бронхах.

В соответствии с Международной гистологической классификацией ВОЗ карциноиды относят к эндокринокллеточным опухолям (АПУДомам – Amine Precursors Uptake and Decarboxilation).

Биологические особенности карциноидных опухолей

Карциноидные опухоли происходят из клеток диффузной нейроэндокринной системы, возникающей из клеток нервного гребешка в период эмбриогенеза и мигрирующих в различные органы. Клетки этого типа опухолей характеризуются положительной окраской серебром, а также при использовании специфических иммуногистохимических методов окраски на специфические маркеры нейроэндокринной дифференцировки – нейронспецифическую энолазу [НСЭ], синаптофизин, хромогранин, бомбезин и другие. При исследовании с использованием электронной микроскопии клетки карциноидной опухоли содержат специфические нейросекреторные гранулы, содержащие широкий спектр гормонов и биогенных аминов различной тканевой принадлежности. Наиболее частым и значимым гормоном, секретируемым клетками карциноидов, является серотонин [5-гидрокситриптамин] – производное 5-гидрокситриптофана путем декарбоксилирования последнего [21]. Впоследствии серотонин метаболизируется с участием фермента моноаминоксидазы с образованием 5-гидроксииндолуксусной кислоты, выделяемой с мочой (определяемый маркер серотониновых кризов). Помимо серотонина, карциноидные опухоли синтезируют широкий спектр гормонов – АКТГ, гистамин, допамин, субстанция Р, нейротензин, простагландины и калликреин [6].

Одним из основных патогномичных признаков развития карциноидной опухоли является появление развернутой клинической картины карциноидного синдрома – состояния, обусловленного выбросом в кровоток серотонина и других вазоактивных субстанций с развитием характерной клинической картины: приливы с последовательным изменением цвета кожи от красного до фиолетового с проливным потоотделением, бронхоспазмом по типу астматического, диареей и возможным развитием сердечной недостаточности по правому типу [37].

Классификация

С учетом предложения E.D.Williams и M.Sanders [46], карциноидные опухоли традиционно различаются по отделу первичной кишки, из которой возникла неоплазия. Проксимальный тип опухолей относится к карциноиду легкого, бронхов, желудка, поджелудочной железы. Особенностью этого типа карциноидов является отсутствие или низкая секреторная активность, не сопровождающаяся развернутой картиной карциноидного синдрома. Медио-кишечный тип локализуется в области тонкой и проксимальных отделов толстой кишки, включая аппендикс. Дистально-кишечный тип характеризуется локализацией в дистальных отделах сигмовидной

кишки и в прямой кишке. В пределах подгрупп опухоли характеризуются достаточно различным течением, что связано с их гистогенезом и определяет тактику лечения в целом.

С учетом особенностей течения карциноидных опухолей различных локализаций в последнее десятилетие произошел пересмотр традиционной классификации [5, 20]. Так, типичный карциноид классифицируется как высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль. Эти опухоли на ультраструктурном уровне характеризуются мелкими клетками с выраженным ядром, секреторными гранулами. Опухоли этого типа разделяются на пять подтипов: инсулярный, трабекулярный, железистый, недифференцированный и смешанный. Опухоли с более выраженной клеточной атипией, высокой митотической активностью и очагами некрозов рассматриваются либо как атипичный карциноид, либо как анапластический карциноид. В последнее время эти опухоли чаще классифицируются как низкодифференцированный нейроэндокринный рак.

Эпидемиологические данные

Общемировая статистика свидетельствует, что частота встречаемости карциноидов в мире колеблется от 1 до 6 человек на 100 тысяч населения. С учетом торпидности течения можно предположить, что истинная частота несколько выше, однако в связи с отсутствием клинических проявлений опухоли не диагностируются, либо диагностируются на поздних стадиях, что с учетом сложностей морфологической диагностики не позволяет правильно поставить диагноз.

В США, по данным канцер-регистра, было отмечено, что среди карциноидных опухолей преобладает карциноид аппендикса, с последующим снижением частоты в порядке убывания: прямая кишка, тонкая кишка, легкие, бронхиаль-

ное дерево, желудок и т.д. Данные последнего эпидемиологического исследования по программе «Скрининг, Эпидемиология и Заключительные результаты (SEER) Национального Онкологического института» (1973–1991 гг.) показали, что отмечается рост частоты карциноидных опухолей легких и желудка на фоне снижения частоты локализации опухолей в аппендиксе и тонкой кишке [табл. 1].

Карциноидные опухоли легких

Первичный карциноид легкого составляет приблизительно 2% от всех первичных опухолей легкого [18, 40]. Источником опухолевого роста являются нейроэндокринные клетки Кульчицкого, локализованные в слизистой оболочке бронхиального дерева [16, 30]. Эти клетки не имеют ворсинок, характеризуются эозинофильной окраской и имеют цитоплазматические выросты – по современным представлениям они относятся к диффузной нейроэндокринной системе [15]. Однако до сих пор нет четких морфологических доказательств происхождения нейроэндокринных опухолей из клеток Кульчицкого, что позволяет предположить возможное их происхождение из плюрипотентных примитивных стволовых клеток слизистой оболочки бронхиального дерева.

Спектр нейроэндокринных опухолей бронхиального дерева и легких крайне широк (табл.2). Если этот спектр разделить на составляющие по степени злокачественности, то в начале будет доброкачественный типичный карциноид, характеризующийся торпидным течением с образованием локализованных опухолевых узлов, переходящий далее в атипичный карциноид (АК) – инфильтративную опухоль с наличием 1–2 митозов на поле зрения (при сильном увеличении), плеоморфизм и гиперхромное состояние ядер, дезорганизацию архитектоники ткани опухоли с появлением очагов некроза. Впервые этот тип кар-

Таблица 1

Динамика частоты выявления различных типов карциноидных опухолей в США в период 1950–1991 гг.

Локализация	Статистический регистр	Третий Национальный Онкологический Скрининг	Программа «Эпидемиология, Скрининг и Отдаленные результаты» НПИ
Легкие, бронхиальное дерево	10,2	14,1	32,7
Желудок	2,2	2,0	3,8
Двенадцатиперстная кишка	1,8	2,3	2,1
Тонкая кишка	10,8	13,8	17,6
Аппендикс	43,9	35,5	7,6
Толстая кишка	4,7	3,9	6,3
Прямая кишка	15,4	12,3	10,1

Таблица 2

Типы карциноидных опухолей легких

Тип карциноидной опухоли легких	Происхождение опухоли	Гистологические характеристики	Клинические характеристики
Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (типичный карциноид)	Эпителиальные эндокринные клетки	Минимальная клеточная атипия, редкие митозы	Торпидно текущие, секретирующие АКТГ, редко серотонин
Дифференцированный нейроэндокринный рак (атипичный карциноид)	Эпителиальные эндокринные клетки	Выраженная клеточная атипия, частые митозы, поля некрозов	Агрессивное течение, часто с лимфогенными метастазами

циноидной опухоли легкого был описан еще в 1972 г. M.G. Arrigoni и соавт. [3], которые выделили 4 основные особенности этих опухолей. Далее по степени злокачественности следует крупноклеточный нейроэндокринный рак – опухоль, состоящая из крупных, плеоморфных клеток. Крайнее положение в спектре злокачественности занимает мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ) [9].

Другой попыткой классификации нейроэндокринных опухолей легких является предложение J.R. Benfield и соавт. [11, 30] о разделении опухолей по степени злокачественности на карциномы из клеток Кульчицкого I степени – типичный карциноид (КСС 1), II степени – атипичный карциноид (КСС 2) и III степени – МКРЛ (КСС 3). По мнению авторов, такое разделение более четко стратифицирует опухоли по степени злокачественности и прогнозирует течение некоторых типов карциноидных опухолей [39].

Клиническое течение карциноидных опухолей

Карциноидные опухоли встречаются у пациентов в достаточно широком диапазоне возрастов – от 10 до 83 лет (в среднем 45–55 лет). Согласно данным метаанализа литературных источников, включавших наблюдение за 1874 пациентами, более половины (52%) составляют женщины, причем, отсутствует связь заболевания с известными факторами развития рака легкого и в первую очередь с курением. Более 60% опухолей имеют центральную локализацию (доступны при бронхоскопии), тогда как менее 30% локализуется в паренхиме легких [22].

Эпидемиологически пациенты с типичным карциноидом легких наиболее часто встречаются на 5-м десятке жизни [38]. В большинстве случаев опухоль имеет центральную локализацию, располагаясь в области корня легкого. Зачастую это обуславливает характер манифестации заболевания с развитием рецидивирующей пневмонии, непродуктивного кашля, кровохарканья, боли в грудной клетке. Другим манифестным проявлением опухоли является эктопированный тип какого-либо нейроэндокринного синдрома. Наиболее частым паранеопластическим проявлением болезни является синдром Кушинга, составляющий около 1% от всех видов этого заболевания [23]. Карциноидный синдром в различных проявлениях встречается с частотой около 5% [8, 27, 31]. Этот тип опухоли характеризуется крайне торпидным течением, с низкой частотой выявления метастазов, не превышающей 10–15% [34]. Наиболее частыми зонами локализации вторичных опухолей являются медиастинальные лимфатические узлы, печень, кости, а иногда и мягкие ткани. Наличие регионарных лимфогенных метастазов в сочетании с паранеопластическим синдромом является стигмой плохого прогноза [18]. Однако в целом 5-летняя выживаемость в группе типичного карциноида составляет порядка 90%, а по данным РОНЦ РАМН – 100% [1, 2, 21, 35].

Приблизительно одна треть карциноидных опухолей легких имеет атипичное гистологическое строение, по-

этому в англоязычной литературе более часто классифицируется как высокодифференцированный нейроэндокринный рак легкого – термин, введенный в 1983 г. W.H. Warren и V.E. Gould [42]. Это сделано с целью создания единой номенклатуры с выделением атипичных карциноидов, характеризующихся агрессивным злокачественным течением, в отдельную группу, терминологически отличную от типичных карциноидов. Эти опухоли наиболее часто встречаются в более старшей возрастной группе – после 60 лет. В отличие от типичного карциноида, атипичные карциноидные опухоли характеризуются большим размером и чаще локализируются в периферических отделах легочного поля. Эти опухоли отличает крайне агрессивное течение, раннее метастазирование в медиастинальные лимфатические узлы, частота которых составляет от 40 до 50% [26]. Такое клиническое течение определяет малоудовлетворительные результаты 5-летней выживаемости – от 40 до 60%, и еще более низкие показатели 10-летней выживаемости – менее 40% [8, 10, 21, 28]. Согласно данным РОНЦ РАМН, показатель выживаемости в этой группе составляют 43,7% [1].

Симптомы заболевания, как правило, появляются за много лет до диагностики опухоли, причем, у более 30% пациентов протекают бессимптомно, а заболевание выявляется случайно при профилактическом обследовании. При центральной локализации поражения симптомы могут напоминать бронхообструктивный синдром и даже бронхиальную астму. Часто встречается сухой непродуктивный кашель, однако нарастание бронхообструкции может сопровождаться развитием рецидивирующих пневмоний, ателектаза доли или легкого и даже кровохарканьем.

Паранеопластические синдромы встречаются достаточно редко. Карциноидный синдром (приливы, этапное изменение окраски кожных покровов, бронхоспазм, диарея, схваткообразные боли, карциноидные сердечные пороки и т.д.) встречается приблизительно в 2% случаев. Причем, появление этих симптомов может свидетельствовать о появлении отдаленных метастазов опухоли (наиболее часто в печень), либо сопровождать пункционную биопсию опухоли или индукционный наркоз перед хирургическим вмешательством.

Синдром Кушинга также встречается приблизительно в 2% случаев при карциноиде легкого, причем, в случае криптогенного эктопированного синдрома последующее выявление бронхолегочного карциноида составляет около 1% [23].

Лечение карциноидных опухолей легкого

Методом выбора в лечении карциноидных опухолей легких является хирургический. Для типичных карциноидных опухолей операцией выбора является анатомическая резекция в объеме сегментэктомии или лобэктомии с сохранением незаинтересованной паренхимы легкого [12]. Вмешательства такого объема сопровождаются крайне низкой частотой локального рецидива в сочетании с хорошими отдаленными результатами. При центральной

локализации опухоли в главном или долевым бронхе возможно выполнение резекции бронха (бронхопластическая лобэктомия) с формированием межбронхиального анастомоза. В некоторых случаях, особенно в случае типичного карциноида при условии центральной локализации, возможно выполнение бронхотомии с резекцией основания опухоли в пределах здоровых тканей. Такая тактика определяется низкой частотой локального рецидива опухоли, даже в случаях оставления клеток по линии резекции. Так, по данным A.J.M.Schreurs и соавт. [34] у 4 пациентов с микроскопической резидуальной опухолью по линии резекции отмечено длительное безрецидивное выживание – 1, 11, 23 и 24 лет.

На основании опыта торакоабдоминального отделения РОНЦ РАМН можно отметить, что с учетом онкологической радикальности операций выбора является лобэктомия с возможным выполнением бронхопластики и формированием межбронхиального анастомоза. Учитывая, что часто опухоль обтурирует сегментарный или долевого бронх с ателектазом доли легкого в плевральной полости бывает выраженный спаечный процесс. В этой ситуации операции должны выполняться острым путем с предварительной сосудистой и лимфатической изоляцией, т.е. лимфодиссекция является гармоничным элементом мобилизации комплекса, а не отдельным этапом операции [1]. Таким образом, хирургическое лечение бронхолегочного карциноида основано на трех основных принципах:

- полное удаление опухоли в пределах здоровых тканей;
- максимальное сохранение не вовлеченной паренхимы легкого;
- выполнение ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекции.

В случаях атипичного карциноида легких многие авторы не считают целесообразным выполнение органосохраняющих операций. Однако эта точка зрения также не может быть окончательной, учитывая низкую частоту локального рецидива заболевания, в случае адекватного выполнения вмешательства, на фоне высокой частоты системного прогрессирования болезни в виде рецидива в медиастинальных лимфатических узлах и отдаленных метастазах (преимущественно при поражении печени) [45].

Обязательным элементом радикального вмешательства при карциноиде легких является выполнение ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекции. Это определяется частотой выявления лимфогенных метастазов, которые даже при типичном карциноиде составляют от 10 до 15%, возрастая в случаях атипичного карциноида до 30–50% [35, 36]. Учитывая низкую чувствительность опухоли к химио- и лучевой терапии, а также их сочетанию, обязательным условием вмешательства является выполнение радикальной операции без оставления резидуальной опухоли. Рецидив в регионарных лимфатических узлах средостения может быть диагностирован даже спустя годы после первичного лечения [31].

По данным РОНЦ РАМН [1], также отмечена прогностическая значимость состояния внутригрудных лимфати-

ческих узлов. При отсутствии метастазов 5-летняя выживаемость пациентов составила 54,5%, тогда как при поражении лимфатических узлов – лишь 20%. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости соблюдения принципов онкологического радикализма с обязательным моноблочным удалением медиастинальной клетчатки с регионарными лимфатическими узлами.

Вышеизложенные данные позволяют отметить, что наиболее частым вмешательством при легочном карциноиде является лоб- или билобэктомия. Пневмонэктомия выполняется в связи с техническими особенностями – при центральной локализации атипичного карциноида в сочетании с инвазивным ростом и при поражении бронхопульмональных или медиастинальных лимфатических узлов. Атипичные резекции легкого обычно выполняются при периферической локализации типичного карциноида малого размера (до 2 см) в плащевой зоне паренхимы легкого.

Эндоскопические резекции или фотоабляцию следует рассматривать как симптоматические операции, направленные лишь на купирование местных проявлений заболевания и не отвечающих требованиям радикализма. Это определяется наличием перибронхиального компонента опухоли (феномен айсберга), и, как следствие, крайне высокую частоту локо-регионарного рецидива болезни [15, 40]. Эндоскопическую резекцию эндобронхиального компонента некоторые авторы предлагают выполнять при наличии центрального ателектаза в предоперационном периоде для восстановления вентиляции выключенных отделов легкого перед радикальным лечением [34]. Таким образом, как самостоятельный метод лечения эндобронхиальные резекции используются с паллиативной и симптоматической целью у ослабленных пациентов с небольшим сроком прогнозируемой жизни, либо при наличии системной диссеминации процесса.

Лекарственное лечение

При наличии клинически значимых проявлений карциноидных опухолей, что в случае бронхолегочной локализации бывает крайне редко, проводят лекарственную коррекцию с хорошим симптоматическим эффектом. В случае диареи проводят терапию лоперамидом, препаратами кодеина или вытяжками из опия. В случае развития бронхоспазмов или симптоматической бронхиальной астмы используют бронхолитики, предпочтительно ингаляторы с β -адреномиметиками. При развитии развернутой картины карциноидного синдрома (серотониновые кризы) с некоторым эффектом могут применяться антагонисты – парахлорфенилаланин, кетансерин, ципрогептадин, ондансетрон [17]. Однако наиболее эффективным препаратом является аналог соматостатина – октреотид (сандостатин). Этот препарат с высокой эффективностью контролирует симптомы в виде приливов, диареи и астматических приступов, а также при карциноидных опухолях, сопровождающихся синдромом Кушинга [17]. Октреотид может использоваться с профилактической целью при хирургических вмешательствах по поводу карциноидных опухолей. В со-

четании с интерфероном-α октреотид может использоваться для лечения диссеминированных карциноидных опухолей – описана стабилизация и даже регрессия опухолевых очагов при проведении комбинированной терапии [41].

Прогноз

Прогноз пациентов с типичным карциноидом легких достаточно благоприятный, так как 5- и 10-летняя выживаемость, по данным различных авторов, превышает 90%, а причиной смерти являются, как правило, интеркуррентные заболевания (табл.3). Наличие лимфогенных метастазов, как и при другой онкопатологии, является неблагоприятным прогностическим фактором, однако все же превышает таковую при атипичном карциноиде, при соответствующей распространенности. Так, по данным N. Martini и соавт. [25], у наблюдавшихся пациентов с типичным карциноидом и метастазами в регионарные лимфатические узлы 5- и 10-летняя выживаемость составили соответственно 92% и 76%.

Пациенты с атипичным карциноидом характеризуются более высокой частотой лимфогенных метастазов на момент хирургического лечения, если оно возможно, а выживаемость достоверно ниже, чем при типичном карциноиде. Так, по данным исследования N. Martini и соавт. [25], 5- и 10-летняя выживаемость при наличии лимфогенных метастазов составляет соответственно 60% и 24%.

Таким образом, при проведении многофакторного анализа основными факторами благоприятного прогноза у пациентов с карциноидными опухолями бронхолегочной локализации является типичный характер карциноидной опухоли в сочетании с отсутствием лимфогенных метастазов на момент хирургического лечения. В то же время, размер опухоли более 3 см является отрицательным прогностическим фактором [14, 18, 19].

К другим отрицательным прогностическим факторам относится наличие повышенного уровня РЭА на момент лечения [4].

Наличие других форм нейроэндокринных опухолей легких – крупноклеточного нейроэндокринного рака [ККНР] и МКРЛ – является синонимом неблагоприятного прогноза. Так, по данным различных исследований, в группе хирургического лечения ККНР отмечены лишь единичные наблюдения даже 2-летней выживаемости, что соответствует таковой при МКРЛ [12, 39]. Согласно наблюдением за 29 пациентами с ККНР в Институте патологии Вооруженных Сил, актуаральная 5- и 10-летняя выживаемость составила соответственно 33% и 11% – достаточно очевиднее признаки неблагоприятного прогноза течения заболевания [9].

Карциноидные опухоли тимуса

Карциноидные опухоли тимуса впервые были выделены из группы тимом лишь в 1992 г. T. Rosai и E. Higa. [33]. Это достаточно редкая локализация карциноидных опухолей, причем, наиболее часто – более 90% случаев, встречается у молодых мужчин [43]. Как и в случае с карциноидными опухолями легкого, они имеют нейроэндокринное происхождение из проксимальных отделов первичной кишки, поэтому практически не сопровождаются развитием карциноидного синдрома, столь характерного для опухолей из медиальных отделов первичной кишки.

В дифференциальной диагностике карциноида тимуса от истинных тимом обязательным является окраска на нейрон-специфическую энолазу (NSE). Также необходимо выполнить электронную микроскопию, позволяющую выявить крайне специфическую нейросекреторную зернистость. Причем, по мнению Н.Т. Райхлина и соавт. [2], электронная микроскопия подчас более информативна и имеет большее прогностическое значение, чем стандартная световая микроскопия, позволяя выявить ультраструктурные особенности опухоли.

Карциноидные опухоли тимуса наиболее часто выявляются при профилактическом обследовании. В случаях симптомного течения наиболее часто клиницист сталкивается с неспецифическими проявлениями: болью в грудной клетке, отдышкой и болью в надплечьях. Часто присоединяются неспецифические симптомы воспаления: слабость, лихорадка, ночные и профузные поты. Иногда у пациентов встречаются специфические эндокринологические симптомы, в первую очередь синдром Кушинга.

С учетом течения карциноидных опухолей тимуса на основании наибольшего обобщенного опыта крупной клиники Mayo W.R. Wick и соавт. [44] выделили три типа течения:

- 1) течение заболевания с повышением уровня АКТГ и развитием синдрома Кушинга;
- 2) течение заболевания с проявлениями синдрома множественной эндокринной неоплазии I типа (МЭН-I – синдром Вермера), сочетающегося с гиперпаратиреозом и опухолью поджелудочной железы;
- 3) асимптоматическое течение.

На момент диагностики все опухоли характеризовались выраженной местной распространенностью и наличием лимфогенных метастазов в 73% наблюдений. С учетом отдаленных результатов лечения первая группа пациентов с наличием синдрома Кушинга характеризуется наихудшим прогнозом течения заболевания [12]. Схожие данные были опубликованы на основании 38-летнего периода наблюдения в Henry Ford Hospital

Таблица 3
Прогноз выживаемости пациентов с карциноидом легких

Опухоль	5-летняя выживаемость (%)	10-летняя выживаемость (%)
Карциноид		
Типичный	90 – 100	85 – 100
Атипичный	40 – 76	18 – 60
Поражение лимфатических узлов		
Нет	90 – 100	85 – 100
Есть	38 – 74	24 – 76

(Detroit) [13]. Также карциноидные опухоли тимуса могут встречаться в структуре синдрома множественной эндокринной неоплазии II типа (МЭН-II) либо сочетаться с несхарным диабетом.

Методом выбора в лечении карциноидных опухолей тимуса является хирургический. Как и при других локализациях опухоли, прогностическую значимость имеет радикальность выполненного вмешательства в сочетании с распространенностью процесса на момент лечения и характеристиками самой опухоли. Лучевая и химиотерапия самостоятельного значения в лечении заболевания не имеют и используются либо с адъювантной или дополнительной целью либо для симптоматического воздействия на неудаляемую или рецидивную опухоль в случае противопоказаний к хирургическому лечению [47].

В крайне редких случаях в ткани вилочковой железы может возникать мелкоклеточный (овсяноклеточный) рак внелегочной локализации [32]. Эти опухоли также имеют нейроэндокринную дифференцировку и относятся к АПУД-омам. В этом случае прогноз заболевания характеризуется лишь распространенностью опухоли на момент диагностики.

Заключение

Карциноидные опухоли бронхолегочной локализации – это медленно растущие опухоли, характеризующиеся достаточно хорошим прогнозом, даже в случае наличия регионарных лимфогенных метастазов, при условии адекватного хирургического лечения. Адекватный характер хирургического лечения при условии хорошего локального контроля способен максимально улучшить прогноз течения заболевания и удлинить ремиссию. В то же время, наиболее злокачественная форма нейроэндокринной опухоли легкого – мелкоклеточный рак *a priori* определяет неблагоприятный прогноз течения заболевания.

Методом выбора в лечении опухолей нейроэндокринного происхождения является по большей части хирургический, однако, в случае системной распространенности заболевания повышается роль консервативного лечения с применением широкого спектра препаратов, в том числе α -интерферона и октреотида, как с лечебной, так и с симптоматической целью.

Отдельную группу представляют карциноидные опухоли тимуса, характеризующиеся неблагоприятным прогнозом течения заболевания, даже в случае хирургического лечения.

Литература

1. Бебезов Б.Х. Карциноидные опухоли легкого (клиника, диагностика, хирургическое лечение и прогноз): Дисс... канд. мед. наук. – Москва, 1998. – С. 67-82.
2. Райхлин Н.Т., Смирнова Е.А., Бебезов Б.Х. и др. Эндокрино-клеточные опухоли легкого: ультраструктурные особенности и клиническое течение // Вест. РОНЦ РАМН. – 2000. – № 2. – С. 13-22.
3. Arrigoni M.G., Woolner L.B., Bernatz P.E. Atypical carcinoid tumors of the lung // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1972. – Vol. 64. – P. 413.
4. Bishopric G.A., Ordonez N.G. Carcinoembryonic antigen in primary carcinoid tumors of the lung // Cancer. – 1986. – Vol. 58. – P. 1316.
5. Capella C., Heitz P.U., Hofler H. et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut // Virchows Arch. – 1995. – Vol. 425. – P. 547.
6. Caplin M.E., Buscombe J.R., Hilson A.J. et al. Carcinoid tumour // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 799.
7. Cheung N.W., Boyages S.C. Failure of somatostatin analogue to control Cushing's syndrome in two cases of ACTH-producing carcinoid tumors // Clin. Endocrinol. (Oxford). – 1992. – Vol. 36. – P. 361.
8. Chughtai T.S., Morin J.E., Sheiner N.M. et al. Bronchial carcinoid – twenty years' experience defines a selective surgical approach // Surgery. – 1997. – Vol. 122. – P. 801-808.
9. Colby T.V., Koss M.N., Travis W.D. Carcinoid and other neuroendocrine tumors. In Tumors of the Lower Respiratory Tract. Atlas of Tumor Pathology (3rd series). – Bethesda: Armed Forces Institute of Pathology. – 1994. – P. 235-257, 287-317.
10. Davila D.G., Dunn W.F., Tazelaar H.D., Pairolero P.C. Bronchial carcinoid tumors // Mayo Clin. Proc. – 1993. – Vol. 68. – P. 795.
11. DeCaro L.F., Paladugu R., Benfield J.R. et al. Typical and atypical carcinoids within the pulmonary APUD tumor spectrum // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1983. – Vol. 86. – P. 528.
12. Dusmet M.E., McKneally M.F. Pulmonary and thymic carcinoid tumors // World J. Surg. – 1996. – Vol. 20. – P. 189-195.
13. Economopoulos G.C., Lewis J.W. Jr., Lee M.W., Silverman N.A. Carcinoid Tumours of the Thymus // Ann. Thorac. Surg. – 1990. – Vol. 50. – P. 58.
14. El-Naggar A.K., Ballance W., Karim F.W.A. et al. Typical and atypical bronchopulmonary carcinoids: a clinicopathological and flow cytometric study // Amer. J. Clin. Pathol. – 1991. – Vol. 95. – P. 828.
15. Fraser R.G., Pare J.A.P., Pare P.D. et al. Neoplastic diseases of the lungs (neoplasms of pulmonary neuroendocrine cells) // Diagnosis of Diseases of the Chest (3rd ed.). – Philadelphia: Saunders, 1989. – P. 1476-1494.
16. Gould V.E., Linnoila R.I., Memoli V.A., Warren W.H. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms // Lab. Invest. – 1983. – Vol. 49. – P. 519-537.
17. Gregor M. Therapeutic principles in the management of metastasizing carcinoid tumors: drugs for symptomatic treatment. Digestion – 1994. – Vol. 55 (Suppl. 3). – P. 60.
18. Harpole D.H. Jr., Feldman J.M., Buchanan S. et al. Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients // Ann. Thorac. Surg. – 1992. – Vol. 54. – P. 50-55.

19. Jensen R.T., Norton J.A. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome // *Cancer: principles and practice of oncology*, 5th ed. DeVita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A., eds. – Philadelphia: Lippincott Raven, 1997. – P. 1704.
20. Kloppel G., Heitz P.U. Classification of normal and neoplastic neuroendocrine cells // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 733. – P. 18.
21. Kulke M.H., Mayer R.J. Carcinoid tumors // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.340. – P.858.
22. Langley K. The neuroendocrine concept today // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 733. – P. 1.
23. Limper A.H., Carpenter P.C., Scheithauer B., Staats B.A. The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 117. – P. 209-214.
24. Lubarsch O. Ueber den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose // *Virchows Arch.* – 1888. – Vol.111. – P. 280-317.
25. Martini N., Zaman M.B., Bains M.S. et al. Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1994. – Vol. 107. – P. 1.
26. Marty-Ane C.H., Costes V., Pujol J.L. et al. Carcinoid tumors of the lung: do atypical features require aggressive management? // *Ann. Thorac. Surg.* – 1995. – Vol. 59. – P. 78-83.
27. McCaughan B.C., Martini N., Bains M.S. Bronchial carcinoids: review of 124 cases // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1985. – Vol. 89. – P. 8-17.
28. Moertel C.G., Kvols L.K., O'Connell M.J., Rubin J. Treatment on neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms // *Cancer.* – 1991. – Vol. 68. – P. 227.
29. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms // *Frankf. Z. Pathol.* – 1907. – Vol. 1. – P. 425-429.
30. Paladugu R.R., Benfield J.R., Pak H.Y. et al. Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinomas: a new classification scheme for typical and atypical carcinoids // *Cancer.* – 1985. – Vol. 55. – P. 1303-1311.
31. Rea F., Binda R., Spreafico G. et al. Bronchial carcinoids: a review of 60 patients // *Ann. Thorac. Surg.* – 1989. – Vol. 47. – P. 412-414.
32. Remick S.C., Hafez R., Carbone P.P. Extrapulmonary small-cell carcinoma // *Medicine.* – 1987. – Vol. 66. – P. 457-471.
33. Rosai T., Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm of probably thymic origin, related to carcinoid tumours: clinicopathologic study of 8 cases // *Cancer.* – 1992. – Vol. 29. – P. 1061-1074.
34. Schreurs A.J., Westermann C.J., Bosch J.M. et al. A twenty-five-year follow-up of ninety-three resected typical carcinoid tumors of the lung // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1992. – Vol. 104. – P. 1470-1475.
35. Smolle-Juttner F.M., Popper H., Klemen H. et al. Clinical features and therapy of «typical» and «atypical» bronchial carcinoid tumors (grade 1 and grade 2 neuroendocrine carcinoma) // *Europ. J. Cardiothorac. Surg.* – 1993. – Vol. 7. – P. 121-125.
36. Stamatis G., Freitag L., Greschuchna D. Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumor; report on 227 cases // *Europ. J. Cardiothorac. Surg.* – 1990. – Vol. 4. – P. 527.
37. Thorson E., Biorck G., Bjorkman G., Waldenström J. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis: a clinical and pathological syndrome // *Amer. Heart. J.* – 1954. – Vol. 47. – P. 795-817.
38. Torre M., Barberis M., Barbieri B. et al. Typical and atypical bronchial carcinoids // *Respir. Med.* – 1989. – Vol. 83. – P. 305-308.
39. Travis W.D., Linnoila R.I., Tsokos M.G. et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma: an ultrastructural, immunohistochemical, and flowcytometric study of 35 cases // *Amer. J. Surg. Pathol.* – 1991. – Vol. 15. – P. 529.
40. Vadesz P., Palfy G., Egervary M., Schaff Z. Diagnosis and treatment of bronchial carcinoid tumors: clinical and pathological review of 120 operated patients // *Europ. J. Cardiothorac. Surg.* – 1993. – Vol. 7. – P. 8.
41. Veenhof C.H.N., de Witt R., Taal B.G. et al. A dose-escalation study of recombinant interferon-alpha in patients with a metastatic carcinoid tumor // *Europ. J. Cancer.* – 1992. – Vol. 28. – P. 75.
42. Warren W.H., Gould V.E., Faber L.P. et al. Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract: a classification of the spectrum of carcinoid to small cell carcinoma and intervening variants // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1985. – Vol. 89. – P. 819.
43. Wick M.R., Carney J.A., Bernatz P.E., Brown L.R. Primary mediastinal carcinoid tumors // *Amer. J. Surg. Pathol.* – 1982. – Vol. 6. – P. 195.
44. Wick M.R., Scott R.E., Li C.Y. et al. Carcinoid tumours of the thymus: a clinicopathologic report of seven cases with a review of the literature // *Mayo Clinic. Prot.* – 1980. – Vol. 55. – P. 246-254.
45. Wilkins E.W., Grillo H.C., Moncure A.C., Scannell J.G. Changing times in surgical management of bronchopulmonary carcinoid tumor // *Ann. Thorac. Surg.* – 1984. – Vol. 38. – P. 339.
46. Williams E.D., Sandes M. The classification of carcinoid tumours // *Lancet.* – 1963.
47. Zeiger M.A., Swartz S.E., Macgillivray D.C. et al. Thymic carcinoid in association with MEN syndromes // *Amer. Surgeon.* – 1994. – Vol. 58. – P. 430-434.

Поступила в редакцию 17.11.2005 г.