



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при нейроэндокринных опухолях легких и тимуса

K. Öberg¹, P. Hellman², D. Kwekkeboom³ & S. Jelic⁴

¹Department of Endocrine Oncology, University Hospital;

²Department of Surgery, University Hospital, Uppsala, Sweden;

³Department of Nuclear Medicine, Erasmus University, Rotterdam, Netherlands;

⁴Internal Medicine Service, Institute of Oncology and Radiology, Belgrade, Serbia

Заболееаемость

- Ежегодная заболеваемость типичными и атипичными карциноидными опухолями легких составляет 0,6/100 тыс. чел. в год, а стандартизованный показатель заболеваемости опухолями тимуса — 0,01/100 тыс.чел. в год. 25% всех карциноидных опухолей локализируются в дыхательных путях. Карциноиды легких составляют 1-2% от всех опухолей легких. Карциноидные опухоли легких и тимуса могут являться составной частью сложного синдрома множественной нейроэндокринной неоплазии I типа (MEN-1).

Диагноз

- Около 70% всех карциноидов локализируются в главных бронхах и 1/3 в периферических отделах легких. Чаще всего они развиваются в правом легком, преимущественно в средней доле. У 92% пациентов в клинической картине имеются кровохарканье, кашель, рецидивирующая легочная инфекция, лихорадка, дискомфорт в груди и локализованные хрипы.
- У пациентов с карциноидами легких и тимуса карциноидный синдром встречается очень редко, до 2%. Серотонин является наиболее часто определяемым пептидом, вызывающим карциноидный синдром. Порой, карциноидный криз может случиться у изначально бессимптомных пациентов после бронхоскопической биопсии или хирургической манипуляции. Приблизительно у 2% пациентов с карциноидами легких и тимуса есть синдром Кушинга, обусловленный эктопической выработкой адренокортикотропного гормона (АКТГ).
- Диагностические процедуры включают в себя рентгенограмму органов грудной клетки, компьютерную томографию, бронхоскопию, в отдельных случаях скintiграфию с использованием изотопов к рецепторам соматостатина, в то время как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с флюородеоксиглюкозой (ФДГ) часто дает ложно — отрицательные результаты и не рекомендована к использованию.
- Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования и определения нейроэндокринных маркеров иммуногистохимическими методами. Для диагностики опухолей тимуса может потребоваться торакотомия. При легочной локализации у пациентов с центрально расположенными карциноидами во время бронхоскопического исследования выполняется биопсия. Использование ригидного бронхоскопа имеет преимущество в заборе большего объема материала, более достоверного для исследования. Для снижения риска кровотечения перед выполнением биопсии через бронхоскоп вводят раствор эпинефрина. "Brush" цитология не имеет значения для диагностики нейроэндокринных опухолей.
- Гистологическая классификация нейроэндокринных опухолей легкого:

- типичный карциноид, характеризующийся высокой степенью дифференцировки и низким митотическим индексом.
- атипичный карциноид, характеризующийся более высоким митотическим индексом, меньше 10/10HPF, и отдельными участками очагового некроза.
- Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, которую бывает сложно отличить от атипичного карциноида; характеризуется большим митотическим индексом ($> 10/10\text{HPF}$) и более распространенными некрозами.
- Мелкоклеточный рак легких (МКРЛ) — самая низкодифференцированная нейроэндокринная опухоль легких, называемая также классической “овсяноклеточной карциномой”. Митотический индекс очень высокий (больше 80/10 HPF) с обширными зонами некроза. МКРЛ рассматривается в отдельной главе Клинических рекомендаций ESMO.
- Как типичный, так и атипичный карциноиды легких могут экспрессировать нейроэндокринные маркеры, выявляемые иммуногистохимическими методами (хромогранин-А, синаптофизин и нейронспецифическая энолаза) и рецепторы к соматостатину. То же касается карциноидов тимуса, которые экспрессируют нейронспецифическую энолазу в 73%, соматостатин в 36% и АКТГ в 27% случаев. Крупноклеточная карцинома и мелкоклеточный рак легких мало экспрессируют синаптофизин и нейронспецифическая энолазу и редко экспрессируют хромогранин-А. При последних двух гистологических вариантах также обнаруживаются мутации хромосомы p53.
- Нейроэндокринные опухоли тимуса могут иметь разные степени дифференцировки от типичного высоко дифференцированного карциноида до мелкоклеточного рака.

Стадирование и факторы риска

- Для нейроэндокринных опухолей легких не существует какого-либо особого стадирования по системе TNM. TNM стадирование осуществляется по критериям, применимым к немелкоклеточному раку легких. Классификация по системе TNM и стадирование карциноидов тимуса следует общим правилам, применимым к опухолям тимуса, и представлена в таблице №1.
- Рентгенограмма органов грудной клетки позволяет предположить диагноз, но лучшими методами для диагностики нейроэндокринных опухолей легких являются КТ и бронхоскопия с ультразвукографией и биопсией [III, B].
- В связи с тем, что 80% типичных карциноидов легких экспрессируют рецепторы соматостатина, сцинтиграфия с использованием изотопов к рецепторам соматостатина может быть высоко информативной [III, B].
- Для выявления первичных очагов и метастазов карциноидов тимуса рекомендуется выполнять КТ или МРТ с внутривенным контрастированием.
- Сцинтиграфия с использованием изотопов к рецепторам соматостатина является дополнительным методом.
- Биохимические показатели зависят от гистологического типа нейроэндокринной опухоли легких. Типичный карциноид характеризуется повышенным уровнем хромогранина-А [III, B] в плазме крови. При наличии симптомов, обусловленных гормональной активностью, может отмечаться повышение уровня АКТГ в плазме, соматолиберина, инсулиноподобного фактора роста, 5-гидроксиуксусной кислоты или метаболитов гистамина, а также уровня кортизола в моче [III, B]. Биохимический профиль карциноида тимуса обычно похож на профиль при карциноидной опухоли легких.
- Типичный карциноид — вяло текущая опухоль с низкой вероятностью возникновения рецидива. После радикального удаления метастазы возникают редко (7% случаев). 5-летняя выживаемость составляет 80%, в то время как уровень 5-летней выживаемости при атипичном карциноиде составляет 60%.

- Как крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, так и МКРЛ характеризуются плохим прогнозом с 5-летним уровнем выживаемости меньше 10 %.
- Карциноиды тимуса, при большей выживаемости в отдельных случаях, имеют низкий процент излечиваемости (в среднем 10-15%); поэтому в целом имеют общий прогноз хуже, чем карциноиды легких.

Лечение

Локализованные опухоли

- Хирургический метод является основным методом лечения всех локализованных типичных и атипичных карциноидов, как легких, так и тимуса с уровнем 5-летней выживаемости от 80 до 100%. Оперативное вмешательство не является ведущим при крупноклеточной карциноме и МКРЛ, за исключением опухолей небольшого размера, например при T1-2 N0; гистологическая верификация периферически расположенных опухолей небольшого размера позволяет их радикально удалить.
- Хирургический доступ зависит от размера, локализации и типа ткани. Удаление пристеночного типичного карциноида легких можно выполнить бронхоскопическим методом (когда бронхоскопия должна выполняться под контролем КТ), который может привести к полному излечению значительного количества пациентов. Опухоли, не соответствующие критериям эндобронхиальной резекции, можно удалить методами краевой резекции легкого, сегментэктомии, лобэктомии или пневмонэктомии.
- При локализованных формах [III, V] возможно дистанционное облучение очага, особенно если не планируется проведение хирургического вмешательства. Эндобронхиальное лазерное лечение, хоть и не является патогенетическим, можно использовать в определенных случаях для лечения обструкции дыхательных путей.

Метастатические и рецидивные опухоли

- Стандартным методом лечения метастатических карциноидов легких и тимуса является химиотерапия в сочетании с хирургией, когда это возможно, хотя существующие режимы химиотерапии являются гораздо менее эффективными. Химиотерапия МКРЛ, являющегося чувствительным к химиопрепаратам, но не излечиваемым, обсуждена в соответствующих разделах. В случае симптомных гормонопродуцирующих низкодифференцированных опухолей [III, V] возможно применение аналогов соматостатина и альфа-интерферона.
- При гормонально-неактивных опухолях целесообразность применения аналогов соматостатина находится под вопросом. При высоком уровне экспрессии рецепторов соматостатина клетками опухоли одним из возможных методов лечения является лучевая терапия [III, V].
- Оптимальными режимами химиотерапии типичного и атипичного карциноидов и крупноклеточной нейроэндокринной карциномы являются комбинация 5 ФУ и альфа-интерферона; комбинации на основе стрептозоцина; химиотерапия, включающая эпопозид/цисплатин или химиотерапия, включающая циклофосфамид, доксорубин и винкрестин. В целом, результаты химиотерапевтического лечения сомнительны, и данные по выживаемости следует интерпретировать с осторожностью.
- Метастатическое заболевание с клиническими проявлениями требует паллиативной терапии с использованием таких способов лечения как эмболизация метастазов в печени и лучевая терапия метастазов в головной мозг и кости.

Наблюдение

- После радикального хирургического лечения больные с типичным и атипичным карциноидом должны наблюдаться ежегодно в течение 10 лет [III,C] с целью выявления возможных рецидивов в зоне хирургического вмешательства.
- Каждые 3-6 месяцев следует определять уровень биохимических маркеров, таких как хромогранин-А (в случае, когда они изначально были повышены); КТ или МРТ следует повторять ежегодно.
- Пациенты с метастазами или рецидивом опухоли должны обследоваться во время проведения химио- и биотерапии чаще, каждые 3 месяца, с мониторингом (предпочтительно КТ) и определением уровня биологических маркеров с целью оценки результатов проведенного лечения.

Таблица №1. Классификация TNM и стадирование злокачественных опухолей тимуса.

pT1	Полностью инкапсулированная опухоль
pT2	Опухоль с прорастанием капсулы, инвазией в тимус или жировую клетчатку
pT3	Инвазия в медиастинальную плевру или перикард или инвазия в соседние органы, такие как крупные сосуды или легкие
pT4	Опухоль с имплантацией в плевру или перикард
pN0	Отсутствие метастазов в лимфатические узлы
pN1	Метастазы в лимфатические узлы переднего средостения
pN2	Метастазы во внутригрудные лимфатические узлы, за исключением метастазов в лимфатические узлы переднего средостения
pN3	Метастазы в отдаленные лимфатические узлы
M0	Отсутствие отдаленных органных метастазов
M1	Наличие отдаленных метастазов
Группировка по стадиям	
Стадия I	T1, T2 N0 M0
Стадия II	T1, T2 N1 M0
Стадия III	T3 N0, N1 M0
Стадия IV а	T4 N0, N1 M0
Стадия IV б	любая T N3 M0
Стадия IV с	любая T любая N M1

ЛИТЕРАТУРА

1. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after carcinoid epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–3072.
2. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes: a population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002; 37: 127–135.
3. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 100–110.
4. Travis WD. Neuroendocrine lung tumors. *Path Case Rev* 2006; II: 235–242. 5.
5. Moran CA, Suster S, Coppola D, Wick MR. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis.

- Am J Clin Pathol* 2009; 131: 206–221.
6. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1213–1223.
 7. Travis WD, Rush W, Flieder DB et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 934–944.
 8. Granberg D, Wilander E, Oberg K, Skogseid B. Prognostic markers in patients with typical bronchial carcinoid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3425–3430.
 9. Jeung MY, Gasser B, Gangi A et al. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings. *Radiographics* 2002; 22: 351–365.
 10. Daddi N, Ferolla P, Urbani M et al. Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 813–817.
 11. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl 2): S111–S114.
 12. Granberg D, Oberg K. Neuroendocrine tumours. *Update Cancer Therapeut* 2006; 1: 75–84.
 13. Van Essen M, Krenning EP, Kam BL et al. Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 382–393.
 14. Van Essen M, Krenning EP, Bakker WH et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1219–1227.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2007 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: А. Д. Петрова