

КАРЦИНОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Профессор В.И. СТАРИКОВ

Харьковский государственный медицинский университет

Рассмотрены современные взгляды на гистогенез карциноидных опухолей. Показаны особенности их клинического течения, критерии диагностики и эффективность современных методов лечения.

Карциноидные опухоли (КО) относятся к сравнительно редко встречающимся новообразованиям человека (1–2 случая на 100 тыс. населения). Особенности КО является их локализация в различных органах, различная степень злокачественности и непредсказуемое биологическое течение.

Данный вид опухоли развивается из энтерохромфинных клеток диффузной эндокринной системы, так называемой APUD-системы, разбросанных по всему организму. Основными свойствами этой системы являются депонирование предшественников биогенных аминов, их последующее декарбоксилирование, выработка биогенных аминов и полипептидных гормонов.

Название APUD составлено из первых букв английских слов Amine Precursore Uptake and Decarboxylation, обозначающих перечисленные выше основные признаки клеток APUD-системы. КО синтезируют большое количество биологически активных аминокислот, таких как нейронспецифическая энлаза, 5-гидрокситриптамин, 5-гидрокситриптофан, хромогранины А и С, инсулин, ангидиуретический гормон, хорионический гонадотропин, вазоактивные интестинальные пептиды, гормон роста, нейропептиды, АКТГ, меланоцитстимулирующий гормон, гастрин, панкреатический полипептид, кальцитонин, гормон роста, рилизинг-гормон, тахикинины, бомбезин. Однако наиболее важной субстанцией секреторной активности карциноидов является серотонин [1].

Апудоциты широко распространены в организме. Они идентифицированы в эпифизе, гипофизе, гипоталамусе, мозжечке и других отделах головного мозга, в щитовидной и околощитовидных железах, органах дыхания, пищеводе, желудочно-кишечном тракте, желчном пузыре, печени, поджелудочной железе, почках, надпочечниках, молочной железе, яичниках, яичках, мочевом пузыре, вилочковой железе, слюнных железах, парагангиях, сердце, коже, языке, плаценте. Спектр продуцируемых ими веществ очень широк, даже простое перечисление мест расположения апудоцитов в организме человека и животных и продуцируемых ими веществ отражает исключительно важную их роль в процессах жизнедеятельности.

При светооптическом исследовании апудоциты имеют несколько большие размеры, чем клетки паренхимы органов, в которых они располагаются. Они имеют округлую и треугольную форму, эозинофильную цитоплазму, в базальной части клеток обнаруживаются гранулы, дающие положительные аргентафинную, аргирофильную или диазониевую реакции. В апудоцитах, как правило, обнаруживается высокая активность сукцинатдегидрогеназы, кислой и щелочной фосфатаз, α -глицерофосфатдегидрогеназы, неспецифических эстераз или холинэстеразы. Они дают положительную реакцию «скрытой метахромазии»

с 0,1% раствором толудинового синего. Апудоциты, содержащие биогенные амины, при обработке формальдегидом обладают специфической люминесценцией. Электронно-микроскопически в апудоцитах обнаружены хорошо развитый эндоплазматический ретикулум, пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи), иногда обилие митохондрий. Ультраструктурное строение секреторных гранул специфично для многих типов клеток APUD-системы. Это позволяет на субклеточном уровне в ряде случаев дифференцировать их друг от друга. Применение иммуногистохимического метода с использованием специфических антисывороток к определенному гормону или биогенному амину дает возможность достоверно судить о наличии апудоцитов в различных органах. Именно этим методом были обнаружены ряд апудоцитов в желудочно-кишечном тракте и мелатонинпродуцирующие клетки, располагающиеся вне эпифиза [1, 2].

Апудоциты можно подразделять на три группы в зависимости от их происхождения: 1-я группа — апудоциты, являющиеся дериватами эктодермы; 2-я — апудоциты энтодермального происхождения; 3-я — апудоциты, вероятно, возникшие из так называемого нейроэндокринно-программированного эктобласти.

Небезынтересным для выяснения механизмов гистогенеза APUD-системы является обнаружение в ряде органов и в условиях нормы, и при патологических состояниях так называемых клеток-гибридов, сочетающих в себе признаки различных типов клеток. Так, при ультразвуковом исследовании раковых опухолей легких идентифицированы клетки с признаками пневмоцитов 2-го типа и эндокринных клеток верхних дыхательных путей.

Вильямс и Сандлер [цит. по 3] классифицировали карциноиды по месту их локализации на верхние, средние, нижние (см. таблицу).

Классификация карциноидных опухолей

Верхние	Опухоли дыхательных путей, пищевода, желудка, 12-перстной кишки, поджелудочной железы
Средние	Опухоли тонкой кишки, аппендикса, слепой кишки, восходящего отдела ободочной кишки
Нижние	Опухоли поперечно-ободочной и нисходящей ободочной кишки, сигмовидной кишки, прямой кишки

По локализации карциноиды распределяются следующим образом: верхние 2–9%; средние — 75–87%; нижние — 1–8%; неизвестной локализации — 2–15%.

Что касается карциноидов легкого, следует подчеркнуть недостаточную адекватность классификации ВОЗ клиническому течению и прогнозу. Прежде всего, морфологическая картина этих опухолей позво-

ляет выделить по степени катаплазии три варианта: высокодифференцированный (типичный), умеренно (атипичный) и низкодифференцированный (анаплазированный и комбинированный). Такая группировка, основанная на клеточных и структурных характеристиках новообразования, имеет большую практическую значимость, так как определяет клиническое течение заболевания, лечебную тактику и прогноз.

Высокодифференцированный (типичный) карциноид микроскопически соответствует классическим описаниям этого новообразования со структурами альвеолярного, трабекулярного, тубулярного, солидного строения. Макроскопически при центральной и периферической формах опухоль имеет вид округлого, иногда гантелевидного образования с четкими контурами.

Умереннодифференцированный (атипичный) карциноид гистологически отличается нарастанием клеточности, появлением полиморфизма клеток и ядер, наличием митозов. Отмечается увеличение объема ядер и нарастание ядерно-цитоплазматического соотношения. Встречаются очаги дисконформации трабекулярных, тубулярных, солидных структур. Каких-либо различий стромального компонента в сравнении с типичными карциноидами не отмечено. Другими словами, морфология атипичных карциноидов характеризуется появлением признаков некоторой клеточной и структурной атипичности и наличием инвазивного роста не только микроскопически, но и макроскопически.

При низкодифференцированном (анаплазированном) варианте обращают на себя внимание выраженная структурная и клеточная атипичность, очаги некроза, инфильтративный рост. Опухоли этого варианта встречаются в виде мономорфного или комбинированного подвариантов. В последнем случае структуры анаплазированного карциноида сочетаются со структурами рака, в том числе плоскоклеточного и аденокарциномы. Микроскопически анаплазированный карциноид обычно неотличим от рака. В ряде наблюдений в пределах одной опухоли при микроскопии операционного препарата можно было проследить всю гамму изменений: от высоко- до низкодифференцированного карциноида. В связи с этим на основании исследований только кусочка опухоли, удаленного при бронхоскопии, не всегда удается получить полную картину новообразования, верифицировать гистологический вариант и диагноз.

Необходимо подчеркнуть, что все КО легких, в том числе и типичные, должны быть отнесены к группе злокачественных новообразований, отличающихся между собой разным потенциалом злокачественности в виде выраженности инфильтративного роста, темпа прогрессии и, главным образом, способности к метастазированию. Регионарные метастазы при высокодифференцированном карциноиде были обнаружены в 3%, умереннодифференцированном — в 22%, низкодифференцированном — в 75% наблюдений.

В ряде случаев у больных с КО развивается паранеопластический синдром, связанный с изменением содержания серотонина, мелатонина, катехоламинов и их метаболитов, а также других продуктов APUD-системы в организме [4].

Нарушением обмена серотонина, мелатонина и их аналогов в значительной степени могут объяс-

няться неспецифическое усиление обмена веществ, лихорадочная реакция, изменения крови, нарушения свертываемости крови, абактериальный, фиброзный эндокардит, карциноидный синдром, гиперкортицизм, периферические полиневриты, невропатии и миопатии, психические нарушения, изменения со стороны кожи и др. [3].

Карциноидный синдром описан в 1954 г. Наиболее часто он наблюдается при поражении гонад и поджелудочной железы. Иногда возможно развитие «карциноидных кризов». Карциноидный синдром проявляется в виде приливов, диареи, болей в животе, бронхоспазма, одышки, изменений сердца, телеангиоэктазий и др.

Фиброзные изменения поражают преимущественно эндокард правых отделов сердца, страдает клапанный аппарат с преобладанием стеноза легочной артерии и недостаточностью трикуспидального клапана.

Первичные опухоли очень редко вызывают системные проявления, последние чаще сопутствуют метастазам в печень, которые могут продуцировать высокие уровни серотонина [5].

Диагностика КО без проявлений карциноидного синдрома затруднительна. Классическая диагностика карциноидных опухолей основывается на изучении уровня серотонина и его метаболитов в моче. Наиболее распространенный тест — измерение экскреции 5-ГИУК в суточной моче (эффективность — 70%, специфичность — до 100%). Более точную и дополнительную информацию приносят также следующие тесты:

- изучение уровня серотонина в моче и тромбоцитах;
- изучение уровня 5-НТР в моче;
- изучение уровня субстанции П в плазме крови (чувствительность — 32%, специфичность — 85%);
- изучение уровня нейротензина в плазме крови (чувствительность — 41%, специфичность — 60%).

КО имеют на поверхности клеток рецепторы, обладающие высоким сродством к гормону соматостатину. В 87% случаев они присутствуют как в первичной опухоли, так и в метастазах. В связи с этим в последние годы, наряду с эндоскопическими, рентгеновскими, ангиографическими методами, КТ, МРТ, для определения локализации карциноидной опухоли и метастазов широко используется радиоизотопный метод, в том числе и с меченым I^{123} октреотидом, синтетическим аналогом соматостатина (октреоскан), а также другими препаратами, содержащими I^{125} , I^{131} .

Лечение больных с КО должно быть направлено как на борьбу с самой опухолью, так и на контроль за проявлениями карциноидного синдрома. Основным методом, приводящим к излечению, является хирургический.

Воздействие на опухоль предполагает в первую очередь агрессивную хирургическую тактику, включая эндоскопические методы, приводящие обычно к излечению при локализованной опухоли, длительному периоду без проявлений болезни при наличии регионарных метастазов и улучшению в сочетании с эмболизацией печеночной артерии и симптоматической терапией при наличии отдаленных метастазов.

В тех случаях, когда КО локализуется в легких при высоко- и умереннодифференцированных карциноидах основными видами вмешательства являлись органосохраняющие, функционально-щадящие опера-

ции: лобэктомия или билобэктомия. В то же время при низкодифференцированном варианте более чем у половины больных выполняются пневмонэктомии, нередко расширенные или комбинированные из-за распространенности процесса.

Опыт показал, что, независимо от гистологического типа карциноида, оперативное вмешательство должно проводиться в соответствии с принципами онкологического радикализма, т. е. с ревизией зон регионарного метастазирования, удалением клетчатки и лимфатических узлов и их морфологическим исследованием.

Особенно наглядным оказался анализ диагностической роли морфологических вариантов карциноидных опухолей в свете результатов хирургического лечения. Адекватный объем вмешательства обеспечивает в 100% случаев 3- и 5-летнюю выживаемость при высоко- и умереннодифференцированных карциноидах даже при наличии регионарных метастазов. В то же время у больных низкодифференцированным карциноидом 3-летняя выживаемость составляет 50%, 5-летняя — 37%. Следует считать необходимым установление морфологического варианта карциноида. Лечебная тактика у больных с высоко- и умереннодифференцированными карциноидами может ограничиться оперативным вмешательством. Лучевая терапия при КО может индуцировать длительную ремиссию, однако полного излечения не достигается. Иногда лучевую терапию используют в комбинации с операцией или химиотерапией.

Химиотерапия КО дает непродолжительный клинический эффект. Ремиссия варьирует от 4 до 7 мес.

Употребляемые в монорежиме цитостатики стрептозоцин, доксорубин, дактиномицин, этопозид, цисплатин, вепезид эффективны менее чем в 30% случаев. Комбинированные режимы химиотерапии КО несущественно улучшают результаты лечения (эффект до 40%) [6].

Сандостатин (синтетический аналог соматостатина) значительно увеличивает выживаемость больных

КО с наличием метастазов. Сроки выживаемости (от момента установления метастазирования) составляют 8,8 года. Сандостатин существенно улучшает качество жизни больных, облегчая или устраняя характерные, нередко тягостные симптомы карциноидного синдрома.

В настоящее время апробируется пролонгированная форма препарата сандостатин-LAR, а также препараты таксотер, иринотекан, топотекан, PS-341 (ингибитор протеасом) глибек [6]. В последние годы изучается радиоизотопный метод лечения с использованием аналогов соматостатина (октеотер).

Альфа-интерфероны являются активными препаратами для лечения злокачественных карциноидов: биохимический и субъективный эффект составляет 30–75%; объективный эффект — 15–20%; стабилизация — 39%; медиана выживаемости — более 80 мес [3]. При использовании альфа-интерферонов в комбинации с октреотидом удается улучшить результаты лечения; у этих больных отмечается также лучшая переносимость альфа-интерферона.

Прогноз заболевания тесно связан с распространенностью процесса. При наличии только первичной опухоли 5-летняя выживаемость составляет в среднем 94% (от 75% для карциноидов тонкой кишки до 99% при поражении аппендикса). При вовлечении в процесс регионарных лимфоузлов 5-летняя выживаемость составляет 64%, наихудший результат — для опухолей желудка (23%). У пациентов с отдаленными метастазами выживаемость в среднем не превышает 18%. Для всех стадий наилучший прогноз наблюдается при поражении аппендикса (99%), бронхов (87%), прямой кишки (83%), далее — толстой и тонкой кишки (52–54%) и желудка (52%) [2]. Наличие карциноидного синдрома обычно сочетается со снижением медианы выживаемости, которая колеблется, по данным различных авторов, от 3,5 до 8,5 года. Часто причиной смерти этих больных являются карциноидные кризы, которые с большей вероятностью возникают при верхних карциноидах, уровне 5-ГИУК в моче > 200 мг/сут [6, 7].

Л и т е р а т у р а

1. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Осадчук М.А. APUD-система (общепатологические и онкологические аспекты).— Обнинск, 1993.— Ч. I, кн. 1.— С. 127; Ч. II, кн. 2.— С. 108.
2. Öberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors // Ann. Oncol.— 1996.— Vol. 7.— P. 453–463.
3. Горбунова В. А., Орел Н. Ф., Егоров Г. Н. Редкие опухоли APUD-системы (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: клиника, диагностика, лечение.— М., 1999.— 32с.
4. Octreotide acetate in the management of malignant carcinoid syndrome / L. Anthony, Y. Shyr, S. Winn et al. // Ann. Oncol.— 1996.— Vol. 7.— P. 210–219.
5. Molecular markers in metastatic gastrointestinal neuroendocrin tumors / T.J. Holday, J. Rubin, R. Goldberg, et al. // Proc. ASCO.— 2003.— Vol. 22.— P. 269.
6. Возможности использования таксотера при различных солидных опухолях / В.А. Горбунова, Н.Ф. Орел, Т.А. Борисова и др. // Совр. онкол.— 2002.— № 4, т. 4.— С. 182–185.
7. Орел Н. Ф. Карциноидные опухоли // Матер. VII Рос. онкол. конгресса.— М., 2003.— С. 50–53.

Поступила 22.04.2004

CARCINOID TUMORS

V.I. Starikov

S u m m a r y

Modern opinions about the pathogenesis of carcinoid tumors are discussed. The peculiarities of their clinical course, diagnosis, and efficacy of modern therapeutic methods are shown.