

Координаты для связи с авторами: Зуевская Татьяна Валерьевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и факультетской терапии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, тел. 8-(904)-878-11-91, e-mail: z-alnair@mail.ru; Кислицин Дмитрий Петрович – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, тел. 8-(904)-872-54-35, e-mail: dr-dk@yandex.ru; Косаренко Екатерина Сергеевна – ассистент кафедры госпитальной терапии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, врач-гастроэнтеролог Ханты-Мансийской окружной клинической больницы ХМАО-Югры, тел. 8-(950)-504-20-93, e-mail: kosarenko_es@mail.ru; Павлов Прохор Игоревич – канд. мед. наук, зав. отделением рентгенохирургии Ханты-Мансийской окружной клинической больницы, тел. 8-(912)-413-00-03, e-mail: prohog73@gmail.com; Аксёнов Василий Васильевич – канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, тел. 8-(950)-504-25-46, e-mail: blagodok2016@yandex.ru; Персидский Михаил Александрович – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Ханты-Мансийской окружной клинической больницы ХМАО-Югры, тел. 8-(982)-222-41-70, e-mail: mixajich@mail.ru; Романченко Светлана Сергеевна – зав. «Окружным центром вирусных гепатитов» Ханты-Мансийской окружной клинической больницы.



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-2-72-77>

УДК 616.24-006.86:618.11-006]-073.756.8-08-053.81

М.А. Жаркая¹, К.В. Жмеренецкий², Д.А. Цекатунов¹

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АТИПИЧНОГО КАРЦИНОИДА ЛЕГКОГО С МЕТАСТАЗАМИ В ЯИЧНИКИ

¹Краевой клинический центр онкологии,

680042, Воронежское шоссе, 164, тел. 8-(4212)-41-06-47, e-mail: info@kkco.khv.ru;

²Дальневосточный государственный медицинский университет,

680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел./факс 8-(4212)-30-53-11, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Представлен клинический случай диагностики и лечения атипичного карциноида легкого с метастазами в яичники у пациентки молодого возраста. Описаны трудности верификации заболевания и особенности тактики ведения пациентки на всех этапах лечебно-диагностического процесса.

Ключевые слова: атипичный карциноид легкого, метастазы опухоли, диагностика, лечение.

M.A. Zharkaya¹, K.V. Zhmerenetskiy², D.A. Tsekatonov¹

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSTICS OF ATYPICAL CARCINOID OF THE LUNG WITH METASTASES TO THE OVARIES

¹Regional Clinical Centre of Oncology;

²Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

A clinical case of diagnostics and treatment of atypical lung carcinoid with ovarian metastases in a young patient is presented. Difficulties of disease verification and features of tactics of management of the patient at all stages of medical and diagnostic process are described.

Key words: atypical carcinoid of the lung, tumor metastasis, diagnosis, treatment.

Карциноидные опухоли составляют 1-2 % всех новообразований легких [1, 2]. По данным литературы выделяют три основных морфологических варианта карциноидов легких, отличающихся разным потенциалом злокачественности в виде выраженности инфильтративного роста, темпа прогрессии, способности к метастазированию: типичный (высокодифференцированный), атипичный умеренно дифференцированный и атипичный низкодифференцированный [3].

При умеренно дифференцированном карциноиде регионарные метастазы обнаруживают у 19,5 % больных [3]. Для сравнения при типичном – у 3,6 %, при анаплазированной – у 72 %. Для мелкоклеточного рака легкого только у 7 % больных при первичном обследовании не выявляют регионарных метастазов [3]. У 63 % обнаруживают метастазы во внутригрудные лимфатические узлы, а у 30 % – в периферических лимфатических узлах и отдельных органах [1, 2].

Знание особенностей клинической картины и подходов к лечению опухолей, относящихся к одной группе (в данном случае – опухолей нейроэндокринной системы из элементов типа клеток Кульчицкого), позволяет своевременно корректировать схему лечения. При этом требуется работа всех специалистов в команде, что позволяет эффективно повысить уровень знаний каждого, достичь взаимопонимания и взаимного доверия между врачами-клиницистами и врачами диагностического блока.

Наблюдение. Пациентка Р., 1974 года рождения, в феврале 2017 обратилась в поликлинику по поводу незначительного, периодически возникающего кашля, постепенно усиливающегося в течение полугода до обращения. Флюорография органов грудной клетки (ФОГК) выявила объемное образование в нижней доле левого легкого. Предыдущая ФОГК 2016 года, без патологии легких и сердца. В целях дообследования в феврале 2017 года была выполнена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (СКТ ОГК). Выявлено образование, которое по сохранившимся описаниям томограмм больше соответствовало артериовенозной аневризме (АВА) нижней доли левого легкого. Согласно данным литературы [2] подавляющее большинство АВА легких являются врожденными состояниями, различаются по размерам, количеству, локализации и, как правило, протекают бессимптомно. Однако на момент обнаружения у пациентки объемного образования нижней доли левого легкого дифференциальной диагностики проведено не было. Томограммы данного исследования не сохранились. Поскольку кашель беспокоил пациентку незначительно, специфическое лечение назначено не было.

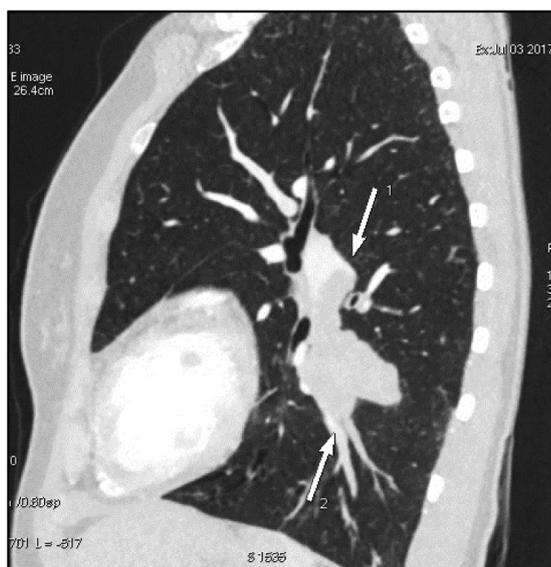
Для исключения роста выявленного образования нижней доли левого легкого и проведения дифференциальной диагностики с патологией иного генеза

на шестой месяц наблюдения 03.07.2017 проведена повторная СКТ ОГК в динамике. По данным описания СКТ ОГК обнаружены признаки перибронховаскулярной опухоли сегментарного бронха В10 левого легкого размерами 4,4×3,1×6,5 см (рис. 1).

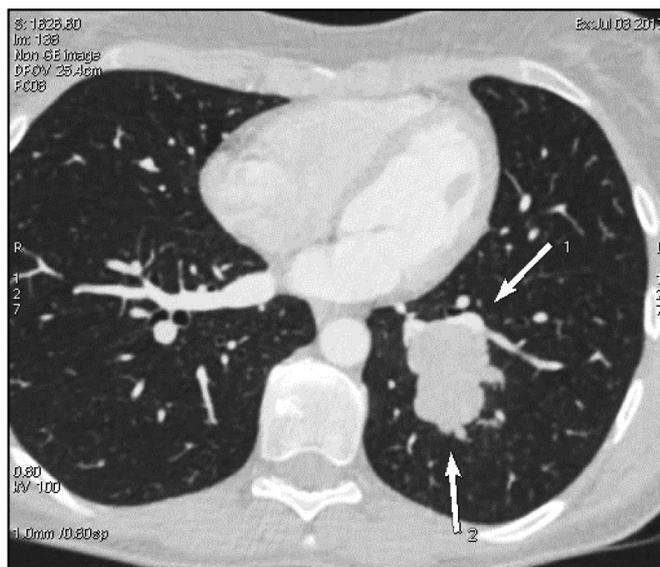
Для дообследования и уточнения диагноза пациентка направлена на консультативный прием к онкопульмонологу в поликлинику Краевого клинического центра онкологии (Онкоцентр), где была поставлена на учет с 07.07.2017. По данным проведенного в Онкоцентре обследования: фибробронхоскопия (10.07.2017): со стороны гортани, трахеи, карины и бронхов доступных осмотру справа без особенностей. В левом нижнедолевом бронхе (ЛНДБ) ближе к устью с левой стороны определяется полусферная, гиперемированная (+) ткань. Взят материал для цитологического, гистологического исследований. Левый верхнедолевой бронх (ЛВДБ) – без особенностей.

Заключение: рак ЛНДБ? По результату цитологического исследования (ЦИ): не исключен плоскоклеточный рак легкого. По данным патогистологического исследования (ПГИ) от 18.07.2017: наиболее вероятно, мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ). Ультразвуковое исследование (УЗИ) шейно-надключичной области и органов брюшной полости от 10.07.2017: без патологии. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга от 21.07.2017: данных за метастатическое поражение головного мозга нет.

К особенностям МКРЛ относят развитие процесса в крупных бронхах [2]. Процесс характеризуется агрессивным клиническим течением и ранним лимфо- и гематогенным метастазированием, что делает хирургическое лечение не эффективным. Поскольку МКРЛ довольно чувствителен, особенно вначале, к цитотоксическим препаратам, основным методом лечения является химиотерапия.



А.



Б.

Рис. 1. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациентки Р. (03.07.2017):

А.: аксиальная проекция. В левом легком на срезе визуализируется бугристая опухолевая масса с четкими контурами (обозначена стрелками 1 и 2);

Б.: сагиттальная проекция. Границы опухоли обозначены стрелками 1 и 2. Опухоль расположена перибронхиально, жидкости в плевральной полости нет

Исходя из данных ПГИ (более вероятно МКРЛ) и отсутствия данных за отдаленное метастазирование, пациентке был выставлен диагноз: центральный мелкоклеточный рак В10 левого легкого ст. 2А (Т2bNхM0G3). Клиническая группа 2.

Рекомендовано лечение в условиях стационара химиотерапевтического отделения (ХТО) Онкоцентра. В период с 02.08. по 10.10.2017 пациентка получила четыре курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ЕР: эпозид 200 мг в 1-3 дни; цисплатин 140 мг внутривенно в первый день. Выбраны наиболее эффективные препараты согласно данным последних клинических исследований [2]. Лечение пациентка перенесла удовлетворительно, без осложнений.

По данным контрольной СКТ ОГК для оценки ответа опухоли на проведенную терапию от 10.10.2017 в сравнении с СКТ ОГК до начала лечения (03.07.2017) в S10 левого легкого по ходу сегментарного бронха В10 сохраняется дополнительное образование с бугристыми контурами, прежней формы и без выраженной динамики размеров 3,9×3,3×6,5 см (на СКТ ОГК от 03.03.2017 размеры 4,4×3,1×6,5 см). Отмечается незначительное уменьшение инфильтрации прилежащей легочной ткани. Субплеврально единичные участки уплотнения треугольной формы. В правом легком очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Лимфатические узлы средостения и корней легких не увеличены. Жидкости в плевральных полостях нет. Костной деструкции на исследуемом уровне не выявлено. Заключение: картина центрального рака В10 левого легкого.

Учитывая отсутствие на фоне лечения изменений размеров опухоли в динамике с июня по октябрь 2017, для определения дальнейшей тактики ведения пациентки был собран консилиум в составе специалистов: химиотерапевт, лучевой терапевт, торакальный хирург. Было рекомендовано произвести пересмотр гистологических препаратов. По данным пересмотра вынесено заключение: атипичный карциноид.

В связи с изменением морфологического диагноза был так же изменен план лечения: первым этапом проведение оперативного лечения, вторым – послеоперационный курс лучевой терапии. В декабре 2017 пациентка получает хирургическое лечение в объеме: расширенная нижняя бронхоангиопластическая лобэктомия. По данным исследования послеоперационного материала, ПГИ, иммуногистохимическое (ИГХИ) строение опухоли соответствует атипичному карциноиду. Заключение: атипичный карциноид нижней доли левого легкого. Метастаз в одном лимфатическом узле из трех перибронхиальных лимфоузлов. Послеоперационный диагноз: центральный рак левого легкого (атипичный карциноид) IIIA стадия (pT3N1M0G3). Состояние после четырех курсов ПХТ. Бронхоангиопластическая лобэктомия 13.12.2017.

Далее, согласно рекомендациям консилиума, с 31.01. по 16.03.2018 в условиях стационара радиологического отделения Онкоцентра в городе Хабаровске пациентке на послеоперационное ложе опухоли и регионарные лимфоузлы был проведен курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в режиме: разовая

доза 2 Грея, суммарная доза 46 Грей по ВДФ (фактор время-доза-фракционирование – количественная оценка эффекта облучения по критерию предельной толерантности нормальной соединительной ткани и кожи) на аппарате ELEKTA AXESSE и THERATRON EQUINOX.

В мае 2018 в связи с жалобами на отсутствие месячных после курса ПХТ от 2017 пациентка обратилась самостоятельно в одну из частных клиник города для обследования органов таза. Выполнено УЗИ и МРТ тазовых органов. По УЗИ тазовых органов от 07.05.2018: миома матки, гиперпластические процессы в эндометрии (ГППЭ). Объемное образование левого яичника размерами 2,1×2,0×2,4 см, структура неоднородная, по цветовому доплеровскому картированию усиленная васкуляризация (с учетом анамнеза нельзя исключить вторичный характер образования). МРТ тазовых органов с динамическим контрастным усилением от 07.05.2018: картина единичных солидных образований в яичниках (по одному с каждой стороны) с отсроченной фиксацией парамагнетика, подозрение на метастазы.

Пациентка 08.05.2018 осмотрена гинекологом-онкологом онкоцентра. Диагноз: центральный рак левого легкого стадия 3А (Т3N1M0G3). Состояние после четырех курсов ПХТ. Бронхоангиопластическая лобэктомия. Послеоперационный курс ДЛТ. Клиническая группа 2. ГППЭ. Образование левого яичника – подозрение на метастаз.

На основании диагноза рекомендован план дообследования.

Гистероскопия (ГСК), отдельное диагностическое выскабливание (РДВ) полости матки и цервикального канала с гистологическим исследованием, пункция заднего свода влагалища (ПЗС) с ЦИ у гинеколога по месту жительства для верификации диагноза, пересмотр стекол в условиях ККЦО.

Исследование крови на сифилис и онкомаркеры: опухолеассоциированный антиген СА-125, оценка риска рака яичников по алгоритму ROMA (СА 125, HE4, расчет индекса ROMA), высокомолекулярный гликопротеин СА 72-4.

В динамике 22.05.2018 пациентка осмотрена онкопульмонологом. По результатам контрольной СКТ ОГК (19.06.2018) признаков местного рецидива и прогрессирования выявлено не было. По данным представленных методов дообследования от 17.05.2018 в гинекологическом отделении городской больницы произведена ГСК, РДВ и ПЗС. По данным цитологического исследования полученный материал без атипии. Пересмотр ПГИ (№ 20610): злокачественного роста в исследуемом материале нет.

Для исключения первичного поражения яичников 11.05.2018 исследованы специфические онкомаркеры: опухолеассоциированный антиген СА-125 – 10 единиц измерения (норма – до 35 единиц измерения); сывороточный гликопротеин HE-4 – 45 единиц измерения (норма – до 60 единиц измерения); индекс ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) – 5,9 единиц измерения (норма до 7,39 единиц измерения); опухоль-ассоциированный гликопротеин 72, онкомаркер для диагностики и монито-

ринга при раке желудка и яичников (СА 72/4) – 2,6 единиц измерения (норма – до 7 единиц измерения). Таким образом, вероятность наличия первичного процесса в яичниках или желудке была исключена.

С учетом гистологической структуры опухоли проведена позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ) от 04.07.2018: данных за рецидив опухоли легкого не выявлено. Очаг патологической метаболической активности в проекции правого яичника, уплотненное образование левого яичника; нельзя исключить злокачественный генез новообразований (рис. 2).

Выполнено МРТ тазовых органов (17.07.2018) для оценки изменений в динамике (от 07.05.2018): шейка матки с четкими контурами, цервикальный канал не расширен. По передней стенке гипоинтенсивное образование с выраженным, размером 0,6×0,7 см злокачественного характера. Придатки матки: слева яичник представлен опухолевым образованием с неоднородным МР-сигналом, умеренным контрастным усилением, выраженным ограничением диффузии, размером 3,6×3,4 см, в правом яичнике аналогичное образование до 1,7×1,5 см злокачественного характера. Умеренная инфильтрация параметральной клетчатки. Лимфатические узлы в пределах зоны исследования не изменены (рис. 3).

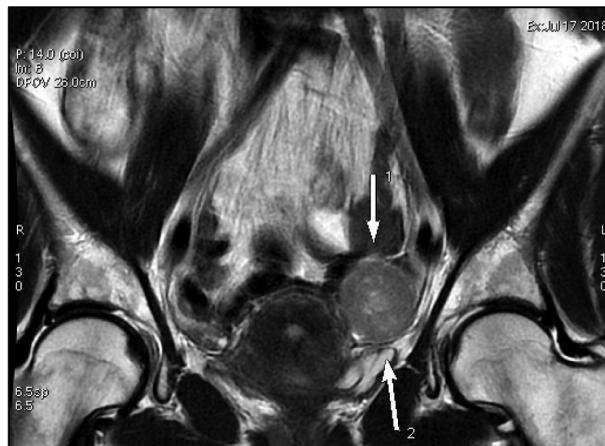
По результатам проведенного обследования 17.07.2018 по заключению врачебного консилиума принято решение о проведении оперативного лечения с интраоперационной экспресс-гистологией.

В августе 2018 пациентка госпитализирована в гинекологическое отделение онкоцентра, где ей проведено оперативное лечение в объеме лапаротомии, экстирпации матки с придатками. Интраоперационно: матка увеличена до 7-8 недель, серозный покров гладкий, придатки опухолевидно изменены, слева с жидкостным образованием до 5-6 см (рис. 4). В малом тазу умеренный серозный выпот. Придатки направлены на экспресс-гистологию. Заключение от 02.08.2018: метастазы нейроэндокринной опухоли (атипичный карциноид) в оба яичника и шейку матки (рис. 5).

Патологоанатомическим отделением онкоцентра был проведен ряд исследований, подтверждающий нейроэндокринную природу опухоли и первичное ее происхождение из тканей легкого. В ткани яичника паренхима субтотально замещена солидно-альвеолярными эпителиальными комплексами из относительно мономорфных клеток с нечеткими границами и ядрами правильной округлой формы, формирующие поля, трабекулярные тяжи, псевдожелезистые розеткообразные и ацинарные структуры.

Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами цитокератинам синаптофизину (клон 27G12), хромогранину (клон 5H7), тиреоидному фактору транскрипции TTF-1 (клон SPT24), белку Ki67 (клон MM1), нейронспецифической эналазе NSE (клон 22C9). В солидно-альвеолярных комплексах определяется экспрессия (темно-коричневое окрашивание ядер опухолевых клеток) специфичного для опухолей легких тиреоидному фактору транскрипции TTF-1.

В этих же структурах отмечается выраженная экспрессия маркеров нейроэндокринных опухолей: ядерно-цитоплазматическая экспрессия хромогранина (рис. 6), синаптофизина (рис. 7), очаговая нейронспецифической эналазы. Индекс мечения ядер опухолевых клеток Ki67 составил до 7 %, характерный для опухолей с нейроэндокринной дифференцировкой.



А.



Б.

Рис. 2. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, пациентки Р.: коронарная проекция.

На снимках совмещенное изображение – КТ с наложенным на нее ПЭТ-исследованием. По шкале, используемой на диагностическом оборудовании, белый цвет – максимально высокий уровень накопления радиотрейсера; зеленый, черный – минимальный. А.: наиболее высокий уровень патологической метаболической активности (ПМА) определяется в проекции правого яичника. В центральной части снимка очаг умеренной активности в проекции полости матки, под ней неровной линейной формы зона физиологического гиперметаболизма в проекции мочевого пузыря. Слева горизонтальный очаг гиперметаболизма – физиологическая активность в проекции левого мочеточника. Б.: под крестцом слева определяется округлая зона диффузно-очаговой ПМА умеренного уровня, по КТ соответствует опухолевидно-измененному яичнику.

Учитывая отсутствие месячных, нельзя исключить злокачественный генез

Пациентка выписана 15.08.2018 с диагнозом: центральный рак левого легкого (атипичный карциноид) IIIA стадии (pT3N1M0G3). Состояние после четырех курсов ПХТ. Бронхоангиопластическая лобэктомия 13.12.2017. Послеоперационный курс ДЛТ (31.01–

16.03.2018). Прогрессирование: метастазы в яичники, шейку матки хирургическое лечение 02.08.2018. Клиническая группа 2. После выписки пациентке даны рекомендации (сроки наблюдения у специалистов, необходимые препараты и методика их применения).

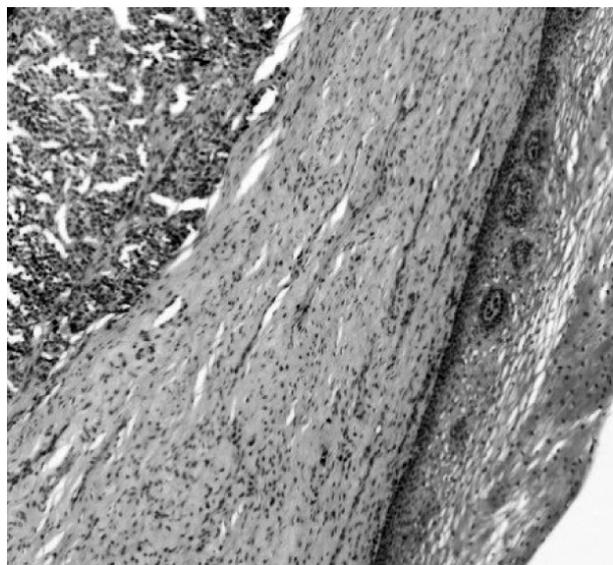


Рис. 3. МРТ тазовых органов пациентки Р. Фронтальная проекция, T2 взвешенное изображение. Стрелками 1 и 2 указано объемное образование левого яичника, отмечается неоднородность МР-сигнала

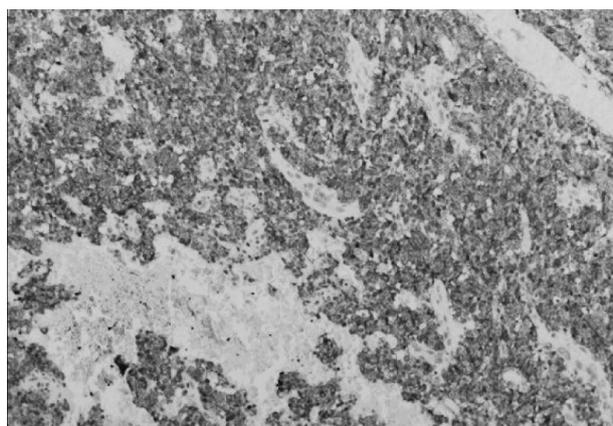


Рис. 4. Удаленный левый яичник в разрезе (послеоперационный материал). В центре визуализируется полость с геморрагическим содержимым, наличием перемычек, по периферии белесоватая плотная опухолевая ткань с участками кровоизлияний

Карциноидные опухоли относятся к редким патологиям, дифференциальная диагностика которых с опухолями иного гистологического строения подчас весьма непростая. Верно и своевременно установленный диагноз позволяет выбрать оптимальный план лечебных мероприятий. Данный случай демонстрирует пример эффективного взаимодействия специалистов разных направлений – хирургов, химиотерапевтов, патоморфологов и врачей диагностического блока.

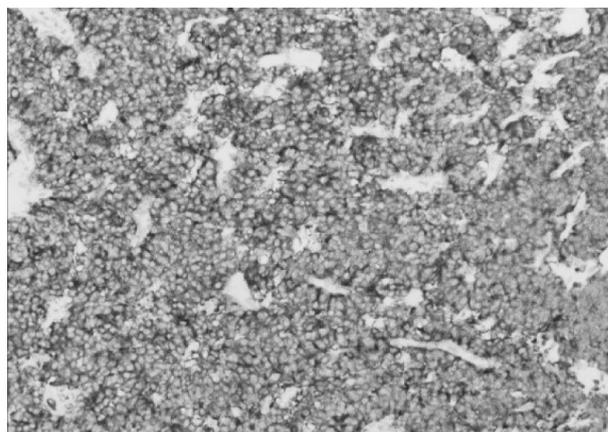


Рис. 5. Метастаз атипичного карциноида в подслизистый и мышечный слой стенки шейки матки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$



Рис. 6. Метастаз атипичного карциноида в яичник. В клетках опухоли отмечается выраженная цитоплазматическая экспрессия хромогранина (клон 5H7). Увеличение $\times 200$



Рис. 7. Метастаз атипичного карциноида в яичник. В клетках опухоли отмечается выраженная цитоплазматическая экспрессия синаптофизина (клон 27G12). Увеличение $\times 200$

Литература

1. Атлас операций при злокачественных опухолях легкого, трахеи и средостения / А.Х. Трахтенберг [и др.]; [под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга, А.Д. Каприна]. – М.: Практическая медицина, 2014. – 184 с.: ил.
2. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого: руководство, атлас. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
3. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Франк Г.А. Нейроэндокринные опухоли легких. – М.: Практическая медицина, 2012. – 202 с.

Literature

1. Atlas of operations for malignant tumors of the lung, trachea and mediastinum / A.Kh. Trakhtenberg [et al.]; [Ed. by V.I. Chissov, A.Kh. Trakhtenberg, A.D. Kaprin]. – M.: Practical Medicine, 2014. – 184 p.: il.
2. Trakhtenberg A.Kh., Chissov V.I. Lung cancer: manual, atlas. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 656 p.
3. Trakhtenberg A.Kh., Chissov V.I., Frank G.A. Neuroendocrine tumors of the lung. – M.: Practical Medicine, 2012. – 202 p.

Координаты для связи с авторами: *Жаркая Маргарита Владимировна* – врач-радиолог ПЭТ-центра Краевого клинического центра онкологии, тел. +7-924-206-84-59, e-mail: margaritazharkaya@mail.ru; *Жмеренецкий Константин Вячеславович* – д-р мед. наук, доцент, член-корр. РАН, ректор Дальневосточного государственного медицинского университета, тел. +7-914-548-87-03, e-mail: zhmerenetsky@list.ru; *Цекатунов Дмитрий Анатольевич* – зав. патологоанатомическим отделением Краевого клинического центра онкологии, тел. 8-(4212)-70-34-13, e-mail: dmtsekatunov@inbox.ru.

