

І. З. Витвицький, М. М. Багіров

РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ЦЕНТРАЛЬНИМ КАРЦИНОЇДОМ ЛЕГЕНІ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ
Київська міська клінічна лікарня № 17

Нейроендокринні пухлини (НЕП) становлять гетерогенну групу новоутворень, які викликають підвищений інтерес у хірургів, онкологів, морфологів. Як свідчать дані програми «Скринінг, Епідеміологія та Віддалені результати» (SEER) протягом останніх 30 років показник захворюваності на нейроендокринні пухлини у США зріс у 6 разів з 1,1 випадку до 6,1 на 100 тис. за рахунок збільшення кількості нейроендокринних пухлин легень та шлунково-кишкового тракту. НЕП легень складають 22–27 % від усіх нейроендокринних пухлин [2]. В теперішній час термін «карциноїд» замінений на термін «нейроендокринна пухлина» або «ендокринна карцинома», проте як виключення збережений для нейроендокринних пухлин легень та бронхів [9, 10].

Термін карциноїд легені об'єднує два підтипи пухлин — типовий та атипичний карциноїд, які відносять до високодиференційованих нейроендокринних пухлин легень [2]. Карциноїдні пухлини легень доволі рідкісне злосудне новоутворення. Показник захворюваності коливається від 0,2 до 2 на 100 тис. населення у країнах Європи та США, та складає 1–2 % від усіх первинних злоякісних новоутворень легень [1]. Карциноїд легені походить з клітин нейроендокринної системи легень, спеціалізованих епітеліальних клітин, що зустрічаються поодиночі або групами по 4–10 клітин (нейроепітеліальні тільця) та виконують функцію хеморецепторів [5].

Методом вибору лікування пацієнтів з типовим та атипичним карциноїдом легені є хірургічний, причому в останні роки пріоритетним напрямом є виконання органозберігаючих операцій. Тип оперативного втручання залежить від розміру, локалізації пухлини, відсутності органічних змін легеневої паренхіми дистальніше пухлини (абсцедування, фіброз, кістозна трансформація) [1]. При локалізації пухлини у головному чи дольовому бронхахможливим є виконання ізольованої резекції бронхів з наступним формуванням бі- або полібронхіального анастомозу, що забезпечує збереження усієї легені. В останні роки, при центральній локалізації пухлини, наявності ніжки, гістологічній верифікації типового карциноїду та відсутності збільшених регіонарних л/вузлів вивчаються можливості застосування наступних ендоскопічних методів видалення пухлини: лазерна вапоризація, фотодинамічна терапія, електроексцизія петлею, кріодеструкція, що розглядаються багатьма авторами як радикальний метод лікування [8].

Що ж стосується периферичної форми пухлини перевага надається обмеженій резекції легені — атипичній чи типовій сегментектомії, проте питання визначення об'єму резекції залишається відкритим та дискусійним [4].

Матеріали та методи

Проведено аналіз діагностики та хірургічного лікування 126 пацієнтів, що знаходились у відділенні торакальної хірургії для дорослих Київської міської клінічної лікарні №17 за період з 2005 по 2017 роки, яким встановлено діагноз карциноїдної пухлини легені, в тому числі типовий карциноїд — у 110 (87,3 %) пацієнтів, атипичний карциноїд — у 16 (12,7 %) пацієнтів. Морфологічними критеріями діагнозу карциноїдної пухлини були рекомендації ВООЗ (2004). Вік пацієнтів коливався від 19 до 73 років (середній 43,1 роки). Чоловіків було 49 (39,9 %), жінок — 77 (61,1%), співвідношення 1:1,57. Центральна клініко-анатомічна форма зустрічалась у 104 (82,5 %) випадках, периферична у 22 (17,5 %) випадку. Паранеопластичний карциноїдний синдром діагностовано у 6 (4,7 %) випадків. Локалізація пухлин у представлена у таблиці 1.

Таблиця 1.

Локалізація пухлин

Права легеня		Ліва легеня	
Локалізація	Кількість випадків	Локалізація	Кількість випадків
Біфуркація трахеї	2	Головний бронх	21
Головний бронх	5	Верхньодольовий	16
Верхньодольовий бронх	9	Нижньодольовий	12
Проміжний бронх	13	Верхня доля	5
Середньодольовий бронх	11	Нижня доля	5
Нижньодольовий бронх	12	Всього	59
Верхня доля	5		
Середня доля	4		
Нижня доля	6		
Всього	67		

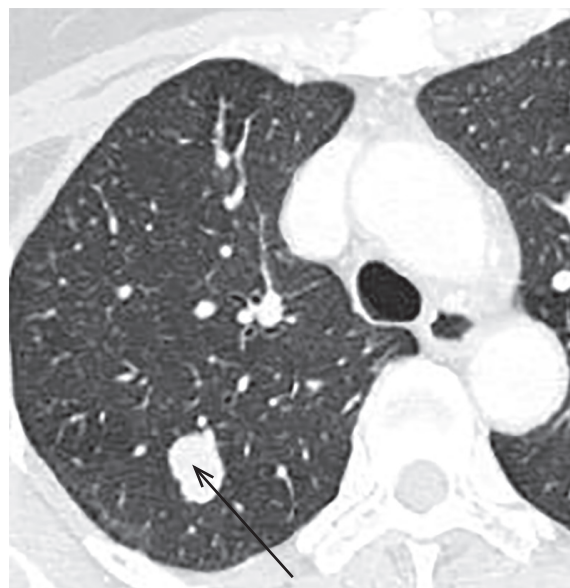


Рис 1. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки. Аксіальний зріз. Периферична карциноїдна пухлина верхньої долі правої легені (вказаний стрілочкою).

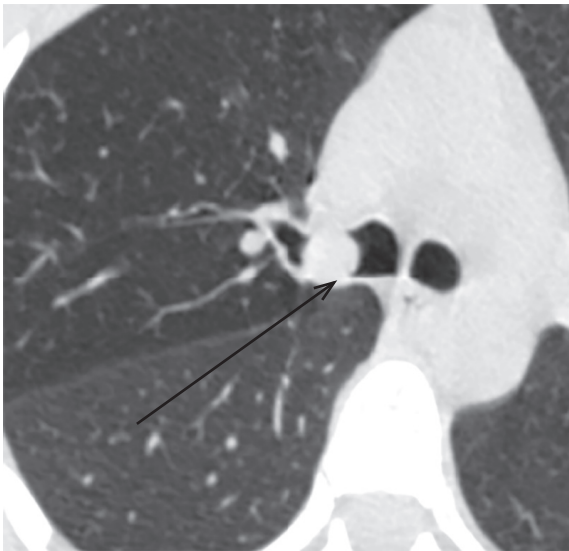


Рис. 2. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки. Аксіальний зріз. Типовий карциноід правого головного бронху (вказаний стрілочкою).

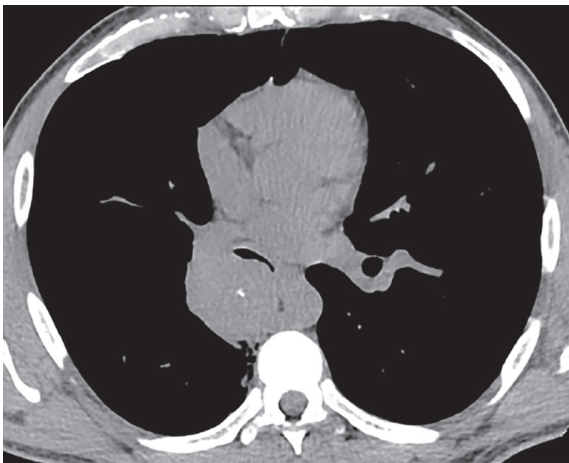


Рис. 3. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки. Аксіальний зріз. Типовий карциноід проміжного бронху.

Тривалість захворювання на основі даних анамнезу та медичної документації складала від 1 місяця до 12 років. У 3 пацієнтів (2 чоловіки та 1 жінка) діагностовано локальний рецидив пухлини після хірургічного лікування. Через 8 років — рецидив в культурі середньодольового бронху, через 14 років — рецидив в культурі лівого головного бронху та через 3 роки — рецидив у культурі проміжного бронху.

В програму обстеження, окрім клініко-лабораторних методів, входила мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної клітки та черевної порожнини з внутрішньовенним підсиленням, у більшості пацієнтів виявлено симптоми порушення бронхіальної прохідності у вигляді гіповентиляції або ателектазу відповідної долі легені, лише при локалізації пухлини у дільових чи сегментарних бронхах.

У відповідності до міжнародної класифікації раку легені по системі TNM 7 перегляду $T_1N_0M_0$ було встановлено у 67 (54,4 %) випадках, $T_2N_0M_0$ — у 53 (42,3 %) випадках, $T_3N_0M_0$ у 4 (3,3 %) випадках.

У пацієнтів з обтураційним інфікованим ателектазом легені першим етапом було виконана бронхоскопічне видалення ендобронхіального компонента пухлини шляхом лазерної фотодеструкції або електроексцизії петлею, що дозволило:

1. Реканалізувати просвіт відповідного бронху, відновити повітропрохідності, санувати трахеобронхіальне дерево дистальніше пухлини, оцінити стан легеневої паренхіми.

2. Отримати необхідну кількість біоптату, в тому числі для проведення імуногістохімічного дослідження.

3. Уточнити локалізацію основи та розповсюдження пухлини для планування оперативного втручання.

Доопераційна морфологічна верифікація з уточненням підтипу пухлини (типовий, атиповий карциноід) була отримана у 69 (56,1 %) випадках.

Під час основного етапу хірургічного лікування використовували, як правило, задню торакотомію. У випадках периферичної локалізації пухлини чи коли на основі даних доопераційного обстеження було неможливо виконати бронхопластичне втручання виконувалась бокова торакотомія. Типи втручань представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Типи втручань		
№	Тип резекції	Кількість
1	Ізольована резекція бронху чи біфуркації трахеї	18
	Вікончата (клиновидна) резекція бронху	
	Циркулярна резекція бронху	
	Клиновидна резекція біфуркації трахеї	
2	Бронхопластичні втручання	3
	Резекція бронху з резекцією легеневої паренхіми	
3	Бронхопластична лобектомія	7
	Анатомічні резекції	
	Білобектомія	
4	Лобектомія	2
	Сегментектомія	
5	Атипові резекції легені	36
6	Інші	7
7	Всього	11
		10
		126

Як представлено в таблиці 2 у 40 (31,7 %) випадках вдалося виконати ізольовану резекцію бронху з пухлиною, у 3 (2,38 %) випадках ізольована резекція бронху доповнена типовою чи атиповою резекцією легеневого сегменту. У пацієнта з рецидив карциноїдної пухлини у культурі лівого головного бронху виконано ізольовану резекцію культурі бронху контрлатеральним доступом, у пацієнта рецидивом пухлини у культурі проміжного бронху — верхню лобектомію по типу пульмонектомії, у пацієнта з рецидивом пухлини у культурі середньодольового бронху — нижню лобектомію по типу білобетомії.

Одним з відповідальних етапів під час виконання бронхопластичних втручань є відновлення цілісності та каркасу трахеобронхіального дерева. Так, у 15 випадках цілісність бронхіального дерева відновлено шляхом накладання полібронхіального анастомозу, у 14 випадках накладено циркулярний бібронхіальний анастомоз, у 21 пацієнта застосовано метод багатоосового корегуючого відновлення, який був розроблений в клініці. Під час формування анастомозу чи закриття дефекту бронху було використано шовний матеріал, що розсмоктується з товщиною нитки (4–0, 5–0) та

атравматичною голкою. У всіх випадках застосовувались окремі вузлові шви на хрящевий каркас та мембранозну частину. Лінію анастомозу додатково укривали плевральним лоскутом чи легеневою паренхімою. Усім пацієнтам виконувався стандартний об'єм лімфодисекції.

На завершальному етапі операції виконувалась контрольна фіброbronхоскопія з метою санації бронхіальної годерева та контролю за бронхіальним анастомозом. В післяопераційному періоді ендоскопічна оцінка лінії анастомозу здійснювалась на 7–10 добу коли проходить ревазуляризація зони анастомозу [7]. Після закінчення лікування контрольний огляд проводили через 3, 6, 12 місяців та щороку в подальшому. Загальну виживаність визначали як період від хірургічного лікування до дати смерті чи дати останнього огляду.

Результати. Завдяки ендоскопічній реканалізації просвіту бронху у частини пацієнтів на етапі доопераційної підготовки вдалося ліквідувати запальний процес, оцінити життєздатність легеневої паренхіми та провести підготовку до основного етапу хірургічного лікування, що в свою чергу покращило його результати. Після ендоскопічного видалення ендобронхіального компонента пухлини у 1 пацієнта виникла легенева кровотеча, яка зупинена консервативно, а також у 1 пацієнтки виник пневмоторакс, що потребував дренажу плевральної порожнини. Усім пацієнтам виконано R0 резекцію. Завдяки виконанню бронхопластичних втручань, ізольованих чи в поєднанні з резекцією легені у 60 (47,6 %) випадках вдалося максимально зберегти паренхіму легені. Неспроможності міжбронхіального анастомозу не відмічено. Особливо варто зазначити, що нам вдалося уникнути виконання такого типу втручання, як пневмонектомія, що за даними літератури виконується у близько 3 % випадків [12]. Віддалені результати ізольованих резекцій бронхів хороші. Нами не спостерігалось даних за рецидив захворювання, а також органічних та функціональних змін у зоні анастомозу у термін більше 10 років, що співпадає з даними зарубіжних публікацій [11]. Летальних випадків не було. Метастатичного ураження у видалених лімфовузлах під час планового морфологічного дослідження не виявлено. Усі пацієнти живі у термін від 1 до 14 років.

Обговорення. Основним методом лікування пацієнтів з карциноїдом легені є хірургічний. Прогноз залежить від гістологічного типу пухлини. При типовому карциноїді 5- і 10-річна виживаність становить більше 90 %, тоді як при атипичному карциноїді прогноз гірше — 40–77 % і близько 50 % відповідно [3]. В зв'язку з тим, що переважає центральна клініко-анатомічна форма пухлини, а у 20 % випадків спостерігається ізольоване ураження бронху, можливим є виконання одного із багатьох видів бронхопластичних втручань. Типовий карциноїд відрізняється низьким потенціалом злоякісності та невисокою частотою метастазування в регіональні л/вузли (N_1 — до 11 %, N_2 — до 6 %), тому є виправданим виконання оперативного втручання у вигляді ізольованої резекції бронху з пухлиною чи бронхопластичної резекції легені, що дозволяє максимально чи повністю зберегти паренхіму легені [6]. Ізольовані резекції бронху з пухлиною є доволі рідкісними у торакальній хірургії, лише небагато авторів мають значний досвід їх успішного виконання. Неоднозначне відношення до таких втручань зумовлене: недостатнім досвідом хірургів у виконанні такого типу

втручань, технічною складністю (необхідністю спеціальної хірургічної техніки), необхідністю ретельного доопераційного обстеження, а також сумнівами з точки зору онкологічної радикальності.

У нашій клініці є великий досвід успішного виконання бронхопластичних втручань, в тому числі ізольовані резекції бронхів, такий тип втручань є пріоритетним, особливо при карциноїдних пухлинах бронхів. На нашу думку, виділення бронхів на значному протязі призводить до порушення кровопостачання, іннервації лімфовідтоку, що сповільнює строки регенерації бронхів та призводить до розвитку ускладнень. Так, під час вікончатої, клиновидної резекції бронх виділявся на 1/2 кола; під час виконання циркулярної резекції достатнім є виділення 1–2 напівкілець по краю зони резекції для накладання анастомозу.

Нами не зафіксовано неспроможності швів міжбронхіального анастомозу у жодного пацієнта.

Важливим етапом передопераційної підготовки є ендоскопічне обстеження, під час якого є можливим видалення екзофітного компонента пухлини. Це дозволяє купірувати постстенотичний запальний процес, отримати достатню кількість біоптату (провести імуногістологічне дослідження) та оцінити можливість виконання ізольованого втручання на бронхах.

Висновки. Хірургічне лікування пацієнтів при чіткому збереженні показань дозволяє зберегти всю паренхіму легені не порушуючи принципів онкологічної абластики.

Ізольована резекція бронху з формуванням монобронхіального або полібронхіального анастомозу, особливо при локалізації пухлини в головному, дольових бронхах є альтернативним типом втручань та не поступається за результатами резекційним втручанням.

У випадках неможливості виконання ізольованої резекції бронху, перевага повинна надаватися бронхопластичним резекційним втручанням з метою уникнення пневмонектомії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1604–20.
2. Fazio N, Buzzoni R, Delle Fave G, et al. Everolimus in advanced, progressive, well-differentiated, non-functional neuroendocrine tumors: RADIANT-4 lung subgroup analysis. *Cancer Sci.* 2018;109(1):174–181.
3. Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R. Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease. *J Thorac Oncol.* 2017;12(3):425–436.
4. Afoke J, Tan C, Hunt I, et al. Is sublobar resection equivalent to lobectomy for surgical management of peripheral carcinoid? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(6): 858–863.
5. Rekhman N. Neuroendocrine tumors of the lung: An update. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1628–1638.
6. Kneuert PJ, Kamel MK, Stiles BM, et al. Incidence and prognostic significance of carcinoid lymph node metastases. *AnnThoracSurg.* 2018;106(4):981–988.
7. Ludwig C, Stoelben E. A new classification of bronchial anastomosis after sleeve lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(4):808–12.
8. Bertolotti L, Elleuch R, Kaczmarek D, et al. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest.* 2006;130(5):1405–11.
9. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas.* 2010;39(6):707–12.
10. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed. WHO Press, Geneva, Switzerland: World Health Organization Classification of Tumors 2015; 9–97.
11. Nowak K, Karenovics W, Nicholson AG, et al. Pure bronchoplastic resections of the bronchus without pulmonary resection for endobronchial carcinoid tumours. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(2):291–5.
12. Abdel-Rahman O. Modified staging system for pulmonary carcinoids on the basis of lung cancer TNM system. *ClinTranslOncol.* 2018;20(5):670–677.