

# ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

МОСКВА

Вакурова Е. С., Сетдикова Г. Р., Шикина В. Е.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский институт им. М. Ф. Владимирского

### РЕЗЮМЕ

В настоящей публикации рассматриваются возможности бронхоскопии в диагностике первичного мелкоклеточного рака легкого и оценке эффективности лечения. Рассмотрена эндоскопическая семиотика мелкоклеточного рака легкого. Представлено клиническое наблюдение пациента с распространённым мелкоклеточным раком легкого: первичная диагностика и оценка эффективности проведенного курса химиотерапии.

**Ключевые слова:** классификация, нейроэндокринная опухоль, типичный карциноид, атипичный карциноид, мелкоклеточный рак, бронхоскопия, эндобронхиальная ультрасонография, биопсия, иммуногистохимия.

### ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) бронхолегочной локализации входят в гетерогенную группу новообразований человека, развивающихся из клеток диффузной нейроэндокринной системы. Они составляют 27% всех разновидностей НЭО различных анатомических локализация, и 20-25% от общего числа злокачественных опухолей легкого [1]. Большинство НЭО бронхолегочной системы являются спорадическими новообразованиями, но в 15-20% случаев могут развиваться в рамках наследственного синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 и 2 типов [2].

В классификации нейроэндокринных поражений лёгкого (ВОЗ, 2015, 4-е издание) предложена новая схема, согласно которой все нейроэндокринные процессы лёгких впервые представлены в одной общей главе (Табл. 1). В предшествующих классификациях ВОЗ карциноидные опухоли, мелкоклеточный рак

(МКР) и крупноклеточный нейроэндокринный рак (КНЭР) располагались в отдельных главах [3]. МРЛ более не рассматривается как отдельная нозологическая единица, которая противопоставляется немелкоклеточному раку легкого (НМРЛ).

Табл. 1. Классификация нейроэндокринных поражений легкого (ВОЗ, 2015)

№	Тип опухоли
1	Преинвазивные нейроэндокринные поражения легких Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легкого
2	Типичная карциноидная опухоль
3	Атипичная карциноидная опухоль
4	Крупноклеточный нейроэндокринный рак
5	Мелкоклеточный рак легкого

В новой Классификации новообразований легких и плевры (ВОЗ), 2021 г., 5-е издание) среди НЭО легких по-прежнему принято выделять карциноиды (типичный и атипичный) и нейроэндокринные карциномы (мелко- и крупноклеточную).

Классификационными критериями для дифференциальной диагностики между ними являются количество митозов/2 мм<sup>2</sup> и наличие очагов некроза (Табл. 2). Данные критерии рекомендуются применять только для первичных НЭО легкого. Точные пороговые значения индекса пролиферативной активности Ki-67 для НЭО не установлены, он может использоваться при дифференциальной диагностике карциноидов (он составляет до 5% у типичных и до 30% у атипичных карциноидов) с низкодифференцированными нейроэндокринными карциномами (Ki-67 >30%) в материале биопсий [4].

Табл. 2. Морфологические диагностические критерии нейроэндокринных опухолевой легких

Параметр	Типичный карциноид	Атипичный карциноид	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	Мелкоклеточная карцинома
Митозы/2 мм <sup>2</sup>	Менее 2	2-10	Более 10 (медиана – 70)	Более 10 (медиана – 80)
Некрозы	Нет	Фокальные	Многочисленные	Многочисленные



Рис. 1а. Эндофото. Ограниченные опухолевые инфильтраты



Рис. 1б. Эндофото. Застойное полнокровие



Рис. 2а. Эндофото. Сужение просвета бронхов



Рис. 2б. Эндофото. Диффузные опухолевые инфильтраты

На долю мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) приходится примерно 15% первичного рака легкого. Большинство пациентов – курильщики мужского пола (80%). Только 2% случаев МРЛ возникает у некурящих пациентов (индикатором является выкуривание менее 100 сигарет в течение жизни) [5].

МРЛ обычно развивается как быстро растущая опухоль, которая, в основном поражает крупные бронхи. Реже встречается МРЛ с периферической локализацией первичной опухоли [6].

Высокая степень злокачественности опухоли определяет крайне агрессивное клиническое течение, раннее и распространенное метастазирование, неблагоприятный прогноз заболевания с худшей 5-летней выживаемостью среди всех гистологических типов рака легкого. В большинстве случаев на момент диа-

гностики определяются массивные метастазы в бронхопульмональных и медиастинальных лимфатических узлах, а 2/3 больных имеют отдаленные метастазы таких локализаций, как головной мозг, печень, кости, костный мозг, надпочечники [3].

При МРЛ с центральной локализацией первичной опухоли в легких наиболее часто отмечается смешанная форма роста, эндобронхиальная и перибронхиальная. При выполнении бронхоскопии у пациентов МРЛ чаще всего определяется *центральный рак с эндофитной и перибронхиальной* формами роста опухоли.

Для эндофитных форм роста характерны ограниченные или диффузные плоскостелющиеся подслизистые инфильтраты. Начальная раковая инфильтрация бронха определяется в виде небольшого утолщения, валика или выпуклости слизистой оболочки. Очаги опухолевой инфильтрации имеют белесоватый цвет за счет глубокого расположения и сдавления сосудов, иногда темно-красный обусловленный застойным полнокровием. Рисунок бронхиальных колец стерт, сглажен. Поверхность пораженного участка слизистой оболочки шероховата, слегка бугристая (Рис. 1а, 1б).

При диффузном распространении процесса инфильтрации просвет бронха сужен, превращается в узкую ригидную трубку или щель. Продвижение бронхоскопа в дистальные отделы бронхиального дерева затруднено, отмечается выраженная контактная диффузная кровоточивость, крайне затрудняющая визуализацию. Подслизистая сосудистая сеть расширена, деформирована. Бронхиальные кольца не определяются, передаточная пульсация отсутствует, дыхательные движения стенок и устьев бронхов нарушены. При инструментальной пальпации отмечается плотная консистенция опухолевого инфильтрата (Рис. 2а, 2б).

Опухолевая инфильтрация на уровне деления бронхов проявляется расширением междолевой или межсегментарной шпоры. Места-

ми опухоль покрыта некротическим налетом. При биопсии опухолевая ткань легко и обильно кровоточит. В связи с тем, что поверхность стенки плотная, подошвообразная, щипцовая биопсия крайне затруднена. Бранши биопсионных щипцов соскальзывают с плотной, инфильтрированной поверхностью, объем получаемого фрагмента опухоли крайне небольшой, отмечается диффузное кровотечение (Рис. 3а, 3б).

**Перибронхиальная форма центрального рака** растет в виде диффузного инфильтрата вокруг бронхов, поражая при этом их стенку, перибронхиальную клетчатку и паренхиму легкого. Она представляет наибольшие трудности для диагностики, так как не имеет четко выраженной клинической картины протекает по типу хронической пневмонии или хронического бронхита. При бронхоскопии выявляются сужение и деформация просвета дыхательных путей, ограниченная или распространенная по всей окружности опухолевая инфильтрация слизистой оболочки, стертость рисунка хрящевых колец, расширение сосудистой сети (Рис. 4а, 4б).

Исходя из анатомических и функциональных нарушений, признаки рака легкого подразделяются на прямые и косвенные. Прямые признаки: опухоли (бугристые, грибовидные, гранулематозные, полиповидные различного цвета и размера); инфильтраты (плоские, бугристые с гладкой или шероховатой поверхностью); сужение просвета концентрического характера.

Косвенные признаки чаще обусловлены перибронхиальным ростом центрального рака легкого. Группа косвенных признаков складывается из анатомических и функциональных. К анатомическим признакам относятся смещение той или иной стенки бронха, выпячивание внутрь просвета, ригидность, разрыхленность и шероховатость слизистой оболочки, застойный сосудистый рисунок. Иногда у основания опухоли наблюдаются петлеобразные сосуды по типу вновь образованных (рис. 5а, 5б).

При центральной форме рака легкого удаётся визуально установить диагноз и получить материал для цитологической и гистологической верификации.

Примерно 5% МРЛ встречается в виде периферического новообразования. Опухоль-

вые узлы чаще локализуются в верхней доле, реже – в средней и нижней долях. При анализе частоты поражения сегментов верхней доли отмечено, что преимущественная локализация периферической опухоли при МРЛ в заднем сегменте (S2), реже – в переднем (S3). Размеры опухолевых узлов варьируют от 1,5 до 5 см.

Периферические опухоли, не определяемые при бронхоскопии, требуют использования своего набора методик получения материала для морфологического изучения. В этих случаях выполняется катетеризация периферических ветвей бронхиального дерева под рентгенологическим контролем. Забор материала на гистологическое и цитологи-



Рис. 3а. Эндофото. Расширение межсегментарной шпоры. Очаги фибринозного налета



Рис. 3б. Эндофото. Мелкоклеточный рак легкого. Контактная кровоточивость



Рис. 4а. Эндофото. Мелкоклеточный рак легкого. Перибронхиальная форма роста



Рис. 4б. Эндофото. Расширение и деформация подслизистой сосудистой сети



Рис. 5а. Эндофото. Мелкоклеточный рак легкого. Перибронхиальная форма роста



Рис. 5б. Эндофото. Спиральная сеть сосудов у основания опухоли, расположенной в устье бронха



Рис. 6а. Эндофото. Мелкоклеточный периферический рак легкого

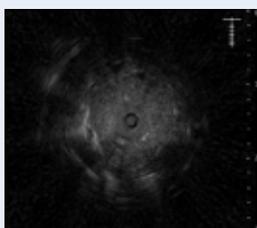


Рис. 6б. Эндофото. Эндосонаографическая картина. Периферическая опухоль в S3 правого лёгкого

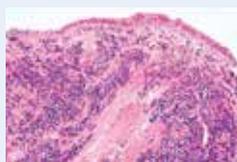


Рис. 7а. Фрагмент стенки бронха, выстланный респиаторным эпителием. В толще опухолевый инфильтрат из овсяноповодных клеток. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув\*100

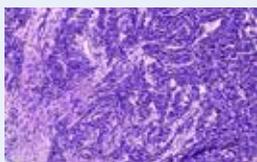


Рис. 7б. Опухолевый инфильтрат представлен хаотично-расположенными клетками с краш-синдром. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув\*200

ческое исследования производится путем трансбронхиальной биопсии, аспирации, браш-биопсии, выполняется бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ).

В настоящее время для диагностики периферических новообразований легких применяется эндобронхиальная ультрасонография (ЭБУС). Используется ультразвуковой зонд с частотой сканирования 20 МГц, который вводится в рабочий канал эндоскопа. После ультразвуковой визуализации опухоли производится забор материала для морфологического исследования (Рис 6а, 6б). Разница в импедансе нормальной лёгочной ткани и образований в паренхиме легкого делает ультразвук незаменимым инструментом для обнаружения различных новообразований [7].

Просвет субсегментарной ветви заднего сегментарного бронха (В2) верхней доли правого легкого обтурирован вязким слизистым содержимым (Рис. 6а). После санации и аспирации проведено ультразвуковое исследование радиальным мини-зондом с частотой сканирования 20 МГц. В паренхиме S2 обнаружено новообразование. По ультразвуковому изображению можно определить, что бронх полностью окружен образованием (Рис. 6б). Выполнена трансбронхиальная биопсия.

При морфологическом исследовании: фрагмент стенки бронха, выстланный респиаторным эпителием. В толще опухолевый инфильтрат из овсяноповодных клеток (Рис. 7а, 7б).

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 52 года, поступил в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского с жалобами на дисфагию, боль по всей грудной клетке, выраженную одышку, слабость, потерю веса. Считает себя больным в течение последних трех месяцев, когда впервые появились жалобы на непродуктивный кашель, нарушения проходимости твердой пищи.

По месту жительства выполнено рентгенологическое исследование пищевода: признаки инфильтративного процесса грудного отдела пищевода. При видеогастродуоденоскопии: картина выраженного сдавления стенок пищевода извне на уровне средней трети. Общее состояние тяжелое, положение вынужденное (сидя), на кислородной поддержке. Кожные покровы бледные, с синюшным оттенком, покрыты холодным потом. ЧДД 21 в минуту, ЧСС 84 уд в минуту, АД 107/74 мм рт. ст. SpO<sub>2</sub> без кислородной поддержки 82%, при инсуффляции увлажнённого O<sub>2</sub> -96%. Консилиумом принято решение о проведении бронхоскопии под местной анестезией с анестезиологическим сопровождением.

Видеобронхоскопия выполнялась под местной анестезией в положении больного сидя. При осмотре: левая голосовая складка находится в парамедианном положении, левая голосовая складка фиксирована. Просвет трахеи широкий до уровня нижней трети, где отмечается компрессия извне на переднюю, заднюю и боковые стенки. Основание карины резко расширено, седловидной формы, передний и задний треугольники не дифференцируются. Слизистая оболочка трахеи в области компрессии застойно гиперемирована, с расширенной и деформированной сосудистой сетью (Рис. 8а). Просвет левого главного бронха деформирован и щелевидно сужен до 3 мм в диаметре за счет циркулярной компрессии (провести эндоскоп в левый главный бронх и дистальные отделы не удастся). Просвет правого главного бронха и частично верхнедолевого циркулярно сужены за счет перибронхиальной компрессии извне до 6-7 мм (Рис. 8б). Промежуточный, средне-и нижнедолевой бронхи детальному осмотру не доступны. Выполнена биопсия.

С учетом выявленных изменений и общего состояния больного принято решение установить назотрахеальную трубку № 7 в правый главный бронх для вентиляции (рис. 8в) и расширения просвета правого главного бронха.

Через сутки, под эндоскопическим контролем, назотрахеальная трубка заменена на оротрахеальную трубку № 7. Просвет правого главного значительно расширился, эндоскоп свободно проведен в промежуточный бронх. Осмотрены средне- и нижнедолевой бронхи. Проводились санации бронхиального дерева.

Результаты гистологического исследования (Рис. 9 а-г): биоптаты представлены фрагментами бронха, высланные респираторным эпителием. Отдельно фрагменты опухоли, представленный мелкоклеточным инфильтратом, частично клетки в состоянии краш-синдрома (Рис. 9а). При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) диффузная реакция с синаптофизинном (Рис. 9б). Фокальная гранулярная реакция с хромогранинном А (Рис. 9в). Индекс мечения с Ki-67 – 90% (Рис. 9г).

**Диагноз:** Медиастинальная форма мелкоклеточного рака легких сT4N3MX, стадия IV. Консультация онкологов, в том числе в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина по системе телемедицинских консультаций. Рекомендовано: инициировать паллиативную химиотерапию по витальным показаниям по схеме: 1) Циклофосфан 1 г/м<sup>2</sup> в/в; 2) Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг на курс), на фоне антиэметиков и дексаметазона.

При проведении бронхоскопии для оценки 1-го курса ПХТ обнаружены признаки регрессии: расширение просвета левого главного бронха,

стали доступны осмотру сегментарные бронхи левой половины бронхиального дерева, поверхность опухоли покрыта слоем фибринозно-некротического налета. Просвет правого главного бронха свободно проходим (Рис. 10а-в). Выполнены санационные бронхоскопии.

Для дальнейшего лечения пациент был переведен в медицинское учреждение по месту жительства для продолжения лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема своевременной диагностики мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) является актуальной. МРЛ относится к категории наиболее злокачественных опухолей, отличается от всех остальных форм рак легкого своими биологическими характеристиками и своеобразной клинико-морфологической картиной. Данные обстоятельства объясняют коротки анамнез, скрытое течение заболевания, быстрый рост опухоли и раннюю генерализацию опухолевого процесса.

До недавнего времени 5-летняя выживаемость не превышала 1%. Химиотерапия в сочетании с лучевой терапией позволяют добиться выраженной регрессии опухоли у 80-96% больных, а у 30-60 – полной регрессии. Достижение полной регрессии больных до 5 лет и даже выздоровление некоторых из них. Бронхоскопия с выполнением биопсии является обязательным методом первичной диагностики рака лёгкого. Среди методов лечения МРЛ преимущественное положение занимают консервативные методы лечения, поэтому установлению диагноза с обязательной морфологической верификацией, определением распространенности опухолевого процесса



Рис. 8а. Эндифото. Компрессия извне на стенки нижней трети трахеи



Рис. 8б. Эндифото. Компрессия извне на стенки правого главного бронха



Рис. 8в. Эндифото. Назотрахеальная трубка в просвете правого главного бронха

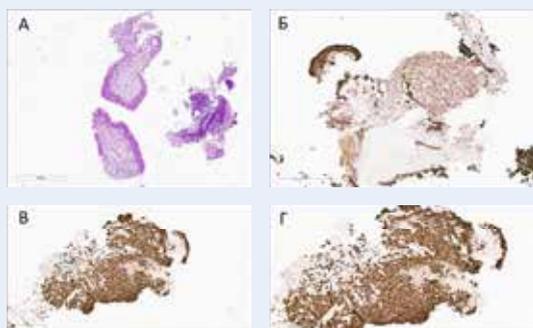


Рис. 9 а-г

придается существенное значение. Это является необходимым для последующей оценки эффективности проведенного пациенту лечения. Значимость эндоскопического исследования в констатации границ опухолевого поражения, распространенности за пределами бронхиального дерева крайне необходимо.

Эндоскопическая семиотика МРЛ имеет свои особенности, о которых необходимо знать специалисту, выполняющему бронхоскопию.



Рис. 10а. Эндофото. После 1-курса химиотерапии. Просвет левого главного бронха проходим



Рис. 10б. Эндофото. Поверхность опухоли покрыта фибрино-некротическим налетом



Рис. 10в. Эндофото. Доступны осмотру сегментарные бронхи левого легкого

## ЛИТЕРАТУРА

1. Трахтенберг А. Х. Нейроэндокринные опухоли легких / А. Х. Трахтенберг, В. И. Чиссов, Г. А. Франк. – М.: Практическая медицина, 2012. – 200 с.: ил.
2. Travis W. D., Brambilla E., Burke A. P. et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th edn. Lyon: IARC Press, 2015.
3. Делекторская В. В. Нейроэндокринные опухоли легкого: современная классификация и алгоритм морфологической диагностики. Успехи молекулярной онкологии. № 2, Том 4, 2017. С. 46-58.
4. Белкин А. Н., Фрейд Г. Г. Новое в Классификации новообразований легких и плевры. / Архив патологии, 2022, т. 84, № 5, с. 28-34.
5. Varghese A. M., Zakowski M. F., Yu H. A, Won H. H., Riely G. J., Krug L. M., Kris M. G., Rekhtman N., Ladanyi M., Wang L., Berger M. F., Pietanza M. C. Small-cell lung cancers in patients who never smoked cigarettes. J. Thorac. Oncol. 2014; 9 (6):892-6.
6. Мелкоклеточный рак легкого / под редакцией проф. М. Б. Бычкова. Фармус, Принт Медиа, Москва, 2013.
7. Интервенционная бронхология: от диагностики к лечению / под ред. И. Вотрубы, Ю. Шимовича; пер. с чешск. под ред. И. В. Сивокозова. – М.: Литтера, 2019. – 304 с.: ил.