

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ЧАПТЫКОВА СОФЬЯ ЮРЬЕВНА

**НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ (КАРЦИНОИДНЫЕ) ОПУХОЛИ ТРАХЕИ,
БРОНХОВ И ЛЕГКИХ. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
Чхиквадзе Владимир Давидович**

Москва - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРЦИНОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТРАХЕО-БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 История изучения нейроэндокринных опухолей (карциноидов) трахео-бронхолегочной системы	13
1.2 Эпидемиология карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы	14
1.3 Этиология и патогенез	15
1.4 Морфологическая классификация и стадирование карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы	16
1.5 Клинико-анатомические формы и клинические проявления карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы	19
1.6 Особенности диагностики карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы	21
1.7 Лечение карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы	30
1.7.1 Хирургическое и эндобронхиальное лечение	30
1.7.2 Лекарственная и лучевая терапия	35
1.8 Непосредственные и отдаленные результаты лечения, факторы прогноза ..	37
1.9 Нерешенные проблемы диагностики и лечения карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Общая характеристика исследуемых пациентов	40
2.2 Основные методы диагностики карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы	44
2.3 Хирургическое лечение больных центральным и периферическим карциноидом трахео-бронхолегочной системы	48
2.4 Патоморфологическое исследование при предоперационном обследовании и после хирургического удаления опухоли	54
2.5 Методы статистического анализа	57
2.6 Динамический контроль и функциональные исследования	57

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КАРЦИНОИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТРАХЕО-БРОНХОЛЁГОЧНОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	59
3.1 Сравнительный анализ диагностических методов исследования.....	59
3.2 Непосредственные результаты хирургического лечения центральных карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы. Модель различных видов реконструктивных операций на трахее и бронхах.	60
3.3 Оценка степени риска развития местного рецидива карциноидных опухолей при применении малоинвазивного, эндоскопического удаления опухоли	87
3.4 Отдаленные результаты лечения больных с карциноидными опухолями трахео-бронхолегочной системы.	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
ПРИЛОЖЕНИЕ №1. Стадирование рака легкого по международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (8-е издание, 2017).....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Большую часть (95%) нейроэндокринных неоплазий (НЭН) легких составляют низкодифференцированные опухоли высокой степени злокачественности. Карциноиды трахео-бронхолегочной системы являются редкими высоко- (G1) и умереннодифференцированными (G2) опухолями и по данным различных авторов составляют в среднем 1-5% от всех злокачественных новообразований легких, бронхов и трахеи [1]. Заболеваемость на 100 000 населения составляет 0,2 - 2 случаев в год [1, 2].

Лаеннек R. в 1831 г впервые описал новообразование, которое выглядело как карциноид бронха [3]. После внедрения в клиническую практику бронхоскопии появилась возможность прижизненного выявления этих опухолей, а также проведения биопсии и морфологического подтверждения диагноза [4-9]. В начале эти опухоли относили к доброкачественным новообразованиям и классифицировали как аденому (бронхиальную, карциноидную, озлокачествленную), эндотелиому, опухоль бронхиальных желез и т.д. В 1937 г. Hamperl H. [8] предположил наличие у этой опухоли свойств эндокринного характера и дал название «бронхиальные карциноидные опухоли легких» из-за сходства с подобными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, которые ранее описал в 1907 г. Oberndorfer S. [10-11]. Lawrence J. et al. (1987г) иммуноцитохимически выявили наличие хромогранина в бронхиальных клетках, чем подтвердили их нейроэндокринный характер [12]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1999 году в 5-ой редакции классификации опухолей включила «карциноиды легких», как типичные 8240/3, так и атипичные 8249/3, в раздел нейроэндокринных опухолей легких [13-15].

Карциноиды имеют свои особенности, которые следует учитывать при обследовании и лечении этих больных. Большую часть карциноидных опухолей составляют центральные клиничко-анатомические формы - 84,7 – 86% [16-18], что практически совпадает с нашим клиническим материалом - 82,6%). Они исходят из

слизистой оболочки трахеи, главного, долевого, промежуточного или сегментарного бронхов. Периферические опухоли встречаются значительно реже у 14 – 15,3% больных, их клинические проявления скудные и связаны с ростом до больших размеров и, в связи с этим, сдавлением бронхов [16-18]. Для центральных карциноидов характерными симптомами являются: кашель, напоминающий бронхиальную астму, кровохарканье, обусловленное выраженной васкуляризацией опухоли, одышка вследствие обтурации крупного бронха, развитие пневмонии в ателектазированном участке легкого, которую многие авторы обозначают как «пневмонит», в отличие от обычного воспаления лёгочной ткани, чаще инфекционного происхождения с преимущественным поражением альвеол [19]. Клиническое течение карциноидов трахео-бронхолегочной системы отличаются меньшей агрессивностью, чем другие формы рака легкого, но в то же время они сохраняют основные признаки злокачественности – способность к местному инфильтративному росту, лимфогенному и гематогенному метастазированию. Несмотря на это, некоторые специалисты последние годы стали относиться к карциноидным опухолям как к доброкачественным новообразованиям и ограничиваются эндоскопическим удалением экзофитной части опухоли [20-23]. Радикальность вышеуказанного метода вызывает сомнения и может привести к увеличению частоты местных рецидивов, как это и случилось после разработки Killian G. в 1897 году метода прямой ригидной бронхоскопии [5,13]. О первой резекции опухоли этого типа с использованием бронхоскопии сообщил С. Jackson в 1917 году. Этот метод многими авторами был признан как радикальный, увеличилось число эндоскопических удалений опухолей трахеи и крупных бронхов ещё до внедрения в клиническую практику открытых торакальных операций при опухолях трахео-бронхолегочной системы. Однако, уже через год появились сообщения, в которых указывалось, что в течение 1 года после эндоскопического лечения более, чем в половине наблюдений возникли рецидивы опухоли [9].

Также из-за преимущественно экзофитного (эндобронхиального) роста карциноидных опухолей, часто без опухолевой инфильтрации стенок крупных бронхов, возникают диагностические трудности в предоперационном определении

уровня и локализации основания (ножки) опухоли, и, соответственно, объема резекции и варианта реконструкции трахео-бронхиального дерева. Визуальному обзору трахеи и бронхов часто мешают большие размеры экзофитной части опухоли и повышенная контактная кровоточивость карциноидов [24]. В этом случае возможно завышение объема резекции легкого [25].

Из-за невысокой частоты встречаемости карциноидных опухолей во многих странах, в частности и в РФ, при учете заболеваемости, разработке методов лечения и изучении их отдаленных результатов они включаются в общую группу всех злокачественных новообразований легких, несмотря на то, что карциноидные опухоли имеют свои особенности течения заболевания, которые следует учитывать при диагностике и лечении этих опухолей трахео-бронхолёгочной системы [26].

Учитывая особенности карциноидных опухолей, для проведения успешного лечения необходимо до операции установить морфологическую структуру новообразования, степень его злокачественности, (типичный G1 или атипичный карциноид - G2), клинко-анатомическую форму роста новообразования (центральные, периферические), степень ее распространенности по бронху или трахее, глубину инвазии стенки в области основания опухоли, в ткань лёгкого и окружающие структуры средостения. Это позволит выбрать оптимальный вариант и объем радикального хирургического лечения, определить возможность выполнения органосохраняющих резекций и реконструкции трахео-бронхиального дерева. Вышеперечисленные данные можно получить с использованием мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК), видеотрахеобронхоскопии (ВТБС), однако не всегда в достаточном объёме. Для получения более точных данных по установлению локализации, границ основания (ножки) опухоли и её соотношения со стенкой трахеи или бронха возникает вопрос о необходимости внедрения в клиническую практику, как дополнительного метода, интраоперационной бронхотомии или трахеотомии. Исходя из того, что вышеперечисленные вопросы недостаточно глубоко или совсем не изучались до настоящего времени, представляет большой интерес проведение исследований по определению и уточнению особенностей

карциноидных опухолей и их влияния на результаты диагностических мероприятий и хирургического лечения больных этой формой нейроэндокринных опухолей. Это касается не только уточнения локализации основания опухоли, но и изучения и установления оптимальной ширины края резекции и глубины инвазии стенки трахеи или бронха для профилактики рецидива опухоли с одной стороны и проведения реконструктивных органосохраняющих операций с другой. Анализ литературы по данному вопросу показал, что чаще в публикациях и научных исследованиях результаты диагностики и лечения карциноидных опухолей легкого рассматривались вместе с немелкоклеточным (железистым и плоскоклеточным) и/или с низкодифференцированным нейроэндокринным (крупноклеточным и мелкоклеточным) раком лёгкого, имеющих высокую степень злокачественности и другую чувствительность к лучевой терапии и лекарственному противоопухолевому лечению, что не позволяет ориентироваться на результаты этих исследований при выборе оптимального объёма хирургического лечения данного вида опухолей [13, 26-27]. В связи с этим тема остается актуальной, это послужило основанием для проведения исследования, направленного на повышение точности определения локализации и распространенности опухоли за счет совершенствования и внедрения интраоперационной диагностики, а также разработки показаний и рекомендаций по применению наиболее эффективных реконструктивно-пластических органосохраняющих операций.

Цель исследования:

Повышение эффективности диагностики и лечения больных карциноидными опухолями трахео-бронхолегочной системы.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности карциноидных опухолей трахео-бронхолёгочной системы для оптимизации методов их диагностики и радикального органосохраняющего хирургического лечения.
2. Провести сравнительный анализ диагностической эффективности МСКТ органов грудной клетки и видеотрахеобронхоскопии с целью определения

необходимости внедрения интраоперационной диагностической бронхотомии как обязательного, дополнительного и наиболее информативного метода уточнения локализации основания (ножки) опухоли и выбора оптимального варианта хирургического лечения.

3. Изучить частоту и глубину инвазии карциноидных опухолей в стенку трахеи, бронха и окружающие ткани в области основания опухоли для определения возможности проведения эндоскопического лечения в качестве радикального метода.

4. Изучить возможности и целесообразность применения реконструктивно-пластических операций в хирургическом лечении карциноидов трахеобронхолегочной системы с учётом минимальной ширины края резекции, отдаленных онкологических и функциональных результатов лечения.

Научная новизна

Проведен сравнительный анализ эффективности результатов МСКТ органов грудной клетки и видеотрахеобронхоскопии в установлении истинной местной распространенности опухоли.

Установлена частота и глубина инвазии основания карциноидной опухоли в стенку трахеи, бронха и в окружающие ткани для оценки возможности и целесообразности применения радикального трахеобронхоскопического удаления карциноидной опухоли.

Установлен минимальный отступ от видимого края опухоли до края резекции трахеи или бронха для обеспечения радикальности хирургического лечения карциноидов трахеобронхолегочной системы.

Впервые установлено, что интраоперационная трахеотомия или бронхотомия наиболее эффективный дополнительный метод диагностики местной распространенности карциноидных опухолей - для выбора оптимального объёма и варианта хирургического лечения.

Определена роль реконструктивных операций на бронхах и трахее как радикального, органосохраняющего лечения больных карциноидами

трахеобронхолегочной системы, которые позволяют расширить показания к хирургическому лечению больных.

Разработан и получен патент на изобретение «Способ пластического закрытия дефекта задней мембранозной стенки трахеи или бронха» (Патент на изобретение RU 2820325 С1, 03.06.2024), который впервые был апробирован у больного с карциноидом правого главного бронха больших размеров.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Адаптирована и апробирована на доказательном клиническом материале методика применения интраоперационной трахеотомии/бронхотомии как эффективного и безопасного способа уточнения локализации основания опухоли для определения оптимального уровня и объёма радикальной резекции и пластики бронхов или трахеи. Техническая простота методики, отсутствие специальных требований для ее выполнения без использования специального оборудования определяют возможность включения методики в отечественные стандарты лечения больных нейроэндокринными карциноидными опухолями трахео-бронхолегочной системы. Определена роль реконструктивно-пластических операций как метода радикального органосохраняющего лечения центральных карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы.

Основные положения, выносимые на защиту

Включение интраоперационной диагностической трахеотомии и бронхотомии в диагностический и лечебный процесс для установления истинной локализации основания и границ карциноидной опухоли позволяет повысить радикальность хирургического лечения и расширить возможность выполнения органосохраняющих реконструктивных операций с использованием изолированных резекций бронхов, трахеи и её бифуркации и полным сохранением функционирующей ткани обоих лёгких.

Для достижения радикальности хирургического лечения и безрецидивного течения заболевания у больных с карциноидами трахео-бронхолегочной системы

минимальный отступ от видимого края опухоли может составлять 3 мм при отсутствии опухолевых клеток по линии резекции (R0).

Прорастание стенки трахеи и бронха у основания опухоли ограничивает возможность радикального удаления карциноидной опухоли при эндоскопическом лечении.

Степень достоверности и обоснованности результатов работы

Объем проведенных исследований изучен на достаточном клиническом материале (108 пациентов), стандартизация оценки результатов и применение единых критериев включения/невключения в исследование подтверждает достоверность полученных результатов.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными с высокой степенью достоверности, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Интерпретация и обработка полученных результатов проведены с использованием современных программ статистического анализа.

Внедрение результатов в практику

Предложенные методики внедрены в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). Результаты диссертационной работы используются в научной деятельности ФГБУ «РНЦРР» Минздрава РФ и в учебном процессе как Центра, так и кафедры онкологии и рентгенорадиологии РУДН им. Патриса Лумумбы при подготовке клинических ординаторов и аспирантов, а также практикующих врачей, повышающих квалификацию. Внесены коррективы в Клинические рекомендации ЗНО бронхов и легкого 2021-2022гг по лечению больных карциноидными опухолями трахеи, бронхов и лёгких.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в поиске и анализе научной литературы по изучаемой проблеме, уточнении окончательного варианта дизайна исследования,

проведении его этапов, непосредственной курации и динамическом наблюдении части больных карциноидными опухолями, оформлении и выполнении анализа медицинской документации, с созданием электронной базы данных в соответствии с требованиями использованных программ статистической обработки, обработке, интерпретации и обсуждении полученных результатов, подготовке научных публикаций, докладов и патента на изобретение, оформлении диссертационной работы.

Апробация результатов исследования

Результаты работы доложены на крупных отечественных профильных конференциях и международных конгрессах:

X Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология»: «Современный взгляд на лучевую диагностику нейроэндокринных опухолей легких» г. Москва 21-22 апреля 2023 г.;

XVII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология - 2023»: «Особенности лучевой диагностики центральных карциноидных опухолей легких» г. Красногорск 30 мая – 1 июня 2023 г.;

IX Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2023»: «Реконструктивно-пластическая хирургия в торакальной онкологии» г. Санкт-Петербург 3 - 8 июля 2023 г.;

I-я Научно-практическая конференция «Искусственный интеллект и Радиомика: от диагностики к лечению»: «Применение текстурного анализа в диагностике нейроэндокринных опухолей легких» г. Москва 17 мая 2024 г.;

Апробация кандидатской диссертации состоялась 14 апреля 2025 на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа рекомендована к защите.

Публикации по теме диссертационной работы

По материалам диссертации опубликованы 2 печатные работы в ведущих научных журналах, рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией Минздрава России, одна из которых опубликована в журнале, входящем в систему SCOPUS. Разработан и получен патент на изобретение № 2820325 от 03.06.2024 г. на тему «Способ пластического закрытия дефекта задней мембранозной стенки трахеи или бронха».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 105 источника, из них 48 отечественных и 57 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 55 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРЦИНОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТРАХЕО-БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 История изучения нейроэндокринных опухолей (карциноидов) трахео-бронхолегочной системы

Карциноид легкого относится к злокачественным нейроэндокринным опухолям [1]. Впервые новообразование, которое выглядело как карциноид бронха, был описан Laennec R. [3] в 1831 г., а затем — Mueller H. [4] в 1882 г. Дальнейшему накоплению знаний об этой опухоли способствовала разработка Killian G. [5] в 1897 г. метода прямой ригидной бронхоскопии и последовавшие за ними исследования и публикации Jackson C. [6], Kramer R. [7], Hamperl H. [8] и многих других авторов. Опухоль вначале классифицировалась как эндотелиома, затем — как бронхиальная аденома, опухоль бронхиальных желез, аденома карциноидного типа, озлокачествлённая аденома, и т.д. (Перельман М.И. и соавт. 1981 [9]). В 1937 г. Hamperl H. [8] предположил наличие у таких опухолей свойств эндокринного характера и дал определение: бронхиальные карциноидные опухоли легких, указав на их сходство с аналогичными опухолями желудочно-кишечного тракта, которые ранее были описаны Oberndorfer S. в 1907 г [10-11]. В 1968 году Pears H.G.E. [13] предложил термин «APUD» для определения общих свойств нейроэндокринных клеток, которые накапливают триптофан, гистидин, тирозин и трансформируют их в медиаторы путем декарбоксилирования в серотонин, гистамин, дофамин. В 1972 г Lauweryns J. et al. [30] продемонстрировали нейроэндокринные характеристики бронхиального эпителия и выдвинули гипотезу о существовании нейроэпителиальных скоплений. В 1983 г. Gould V. и соавторы [31] предположили, что бронхиальные нейроэпителиальные клетки и образования выступают как компоненты бронхопульмональной АПУД-системы. А уже в 1987 Lawrence J. et al. [12] иммуноцитохимически обнаружили наличие хромогранина в бронхиальных клетках, чем и подтвердил их нейроэндокринный характер. В 1999 году в классификации ВОЗ в разделе злокачественных нейроэндокринных опухолей легких были включены «карциноидные опухоли легких», как типичные

(ТК), так и атипичные (АК) степень злокачественности, которых определялась G1 и G2 соответственно [13-15].

1.2 Эпидемиология карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы

В легких 95% нейроэндокринных неоплазий (НЭН) представляют собой низкодифференцированные опухоли высокой степени злокачественности. Карциноиды являются редкими опухолями, на их долю приходится <2% всех злокачественных новообразований легких: 2-5% - ТК и 0,2-0,5% АК (Рисунок 1, 2) [1]. Заболеваемость составляет 0,2 - 2 случаев на 100 000 населения в год [1, 2].

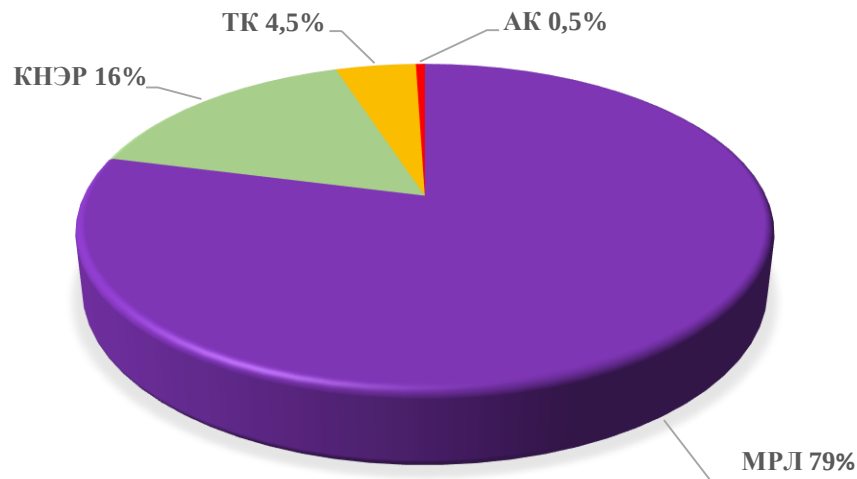


Рисунок 1 - Удельный вес типичного и атипичного карциноидов среди всех нейроэндокринных опухолей легкого (*WHO Classification of Tumours - 5th Edition. Thoracic Tumours 2021*): МРЛ – мелкоклеточный рак легкого 79%; КНЭК – крупноклеточная нейроэндокринная карцинома 16%; ТК – типичный карциноид 4,5%; АК – атипичный карциноид 0,5%

По данным реестра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) и данным государственного ракового реестра заболеваемость нейроэндокринными новообразованиями всех локализаций в России с 2001 г. по 2019 г. выросла с 0,03 случаев до 5,19 на 100 тыс. населения. Заболеваемость в США выросла с 5,25 на 100 тыс. населения в 2004 г. до 8,4 на 100 тыс. населения в 2016 г. [32].



Рисунок 2 - Гистологические формы рака легкого (*ESMO 2019 Рекомендации для пациентов. На основании практических клинических рекомендаций ESMO*)

В России до сегодняшнего дня нет отдельных статистических данных по учету заболеваемости карциноидами трахео-бронхолегочной системы, они учитываются вместе с немелкоклеточным раком легкого и/или низкодифференцированными высокозлокачественными нейроэндокринными опухолями - крупноклеточным и мелкоклеточным раком лёгкого [26, 33]. Это затрудняет анализ результатов лечения и выработку диагностического и лечебного алгоритма.

1.3 Этиология и патогенез

Большинство карциноидов легких является спорадическими новообразованиями. Однако, в классификации ВОЗ 2021 г. утверждается, что диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток (DIPNECH) характеризуется преинвазивным ростом в легочном эпителии и может перерасти в карциноидную опухоль [1]. При синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (MEN1) карциноид легкого развивается не более в чем в 5% случаев [34].

Табакокурение не является причиной развития карциноидов, в отличие от нейроэндокринных опухолей легкого высокой степени злокачественности. Наоборот, превалирует мнение о более высокой частоте возникновения как типичных, так и атипичных карциноидов у лиц, никогда не куривших табак [35].

Карциноидные опухоли исходят из одиночных гормонопродуцирующих клеток нервного происхождения – секреторных нейроцитов, образующихся из нейробластов нервного гребешка (клетки Кульчицкого). Эти клетки обладают способностью захватывать аминокислоты, декарбоксилировать их с образованием биогенных аминов (серотонин, гистамин, допамин и др.) и полипептидных гормонов (мотилин, секретин, гастрин, соматостатин, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), инсулин, глюкагон, АКТГ, паратгормон, кальцитонин и др.). Их принято объединять в группу или серию APUD-клеток (Amine Precursors Uptake and Decarboxylation), чему в русской транскрипции соответствует аббревиатура ПОДПА (поглощение и декарбоксилирование предшественников аминов). Они рассеяны в слизистых оболочках респираторного и желудочно-кишечного трактов, а также других органах [16, 36].

1.4 Морфологическая классификация и стадирование карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы

Согласно классификации опухолей легких ВОЗ от 2021 г., которая для нейроэндокринных опухолей (НЭО) принципиально не отличается от классификации ВОЗ 2015 г., карциноиды представлены в группе нейроэндокринных опухолей легких вместе с более злокачественными новообразованиями легкого — мелкоклеточным и крупноклеточным нейроэндокринным раком. По этой классификации опухоли легкого подразделяются на:

Нейроэндокринные опухоли

8240/3 Карциноидная опухоль, БДУ/ нейроэндокринная опухоль, БДУ

8240/3 Типичная карциноидная/нейроэндокринная опухоль, степень злокачественности 1 (G1)

8249/3 Атипичный карциноид/нейроэндокринная опухоль, степень злокачественности 2 (G2)

Нейроэндокринные карциномы

8041/3 Мелкоклеточный рак

8045/3 Комбинированный мелкоклеточный рак

8013/3 Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома

8013/3 Комбинированный крупноклеточный нейроэндокринный рак

Степень злокачественности типичных карциноидов расценивается как G-1, если выявляется менее 2х митозов на 2 мм² и отсутствуют некрозы, а атипичных - как G-2 с наличием от 2 до 10 митозов на 2 мм² и/или имеются точечные некрозы (Таблица 1) [1].

Таблица 1 - Основные клинико-патологические особенности нейроэндокринных опухолей легких (WHO Classification of Tumours - 5th Edition. Thoracic Tumours 2021)

	Высокодифференцированные НЭН			Низкодифференцированные НЭН	
	ТК (G1)	АК (G2)	АК с повышенным количеством митозов и индексом Ki67 (G3)	Крупноклеточная карцинома	МРЛ
Средний возраст	60 лет	60 лет	60 лет	70 лет	70 лет
Половое преобладание	женщины	женщины	женщины	мужчины	Мужчины
Количество митозов на 2 мм ²	<2	2-10	> 10	>10 (медиана: 70)	>10 (медиана: 80)
Некрозы	нет	Нет/ фокальные	Нет/ фокальные	Да/обширные	Да/обширные
Индекс пролиферации Ki-67	до 5%	до 30%	> 30%	30-100%	30-100%

Некоторые авторы среди карциноидов выделяют опухоли, которые по степени злокачественности соответствуют G3. Они являются высокодифференцированными новообразованиями с повышенной пролиферативной активностью и нередко развиваются в результате опухолевой прогрессии, чаще всего, при метастазировании. Наличие категории НЭО G3/карциноид с повышенным числом митозов и индексом пролиферации Ki-67 для неоплазий бронхолегочной локализации описаны во многих работах и упоминаются в классификации ВОЗ эндокринных и нейроэндокринных неоплазий 2022 г. Однако G3/карциноиды не внесены в общую классификацию ВОЗ опухолей лёгких 2021г. Мелкоклеточный и крупноклеточный нейроэндокринные раки всегда

являются новообразованиями высокой степени злокачественности и не требуют дополнительного цифрового уточнения степени дифференцировки – G [33, 37-38].

Тем не менее, признано, что ТК и АК клинически, эпидемиологически, гистологически, иммуногистохимически и генетически сильно отличаются от НЭО более высокой степени злокачественности. Включение легочных карциноидов в TNM классификацию вместе с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) до сих пор являются предметом обсуждения [39-40].

Учитывая более низкую степень злокачественности карциноидных опухолей трехеобронхолегочной системы Cattoni M. и соавт. в 2017 г. [39-40] предложили создать для них отдельную TNM классификацию. В своем исследовании они ретроспективно проанализировали 510 пациентов с первичной нейроэндокринной опухолью в период с 2000 по 2015 год в 8 центрах. Выявили, что только степень злокачественности (G) и размер опухоли были независимо связаны с выживаемостью, а поражение регионарных узлов никак не влияло на данный показатель. После перегруппировки степени злокачественности и размера первичной опухоли (pT), была предложена новая система стадирования (Таб. 2).

В итоге 5-летняя выживаемость в исследуемой группе пациентов при IA стадии составила 97,9%, IB ст. – 81,0%, IIA ст. – 69,1%, IIB ст. – 51,8% и III стадии – 0%. При использовании 7-го издания TNM 5-летняя выживаемость этой же группы (IA) больных составила 95,0%, IB ст. – 92,3%, IIA ст. – 67,7%, IIB ст. – 70,9% и III – 65,1% соответственно (Таблица 2).

Таблица 2 - Пример стадирования карциноидов трахео-бронхолегочной системы по Cattoni M. (2017г)

Стадия	Первичная опухоль – pT и тип нейроэндокринной опухоли- G
IA	pT1-2 <u>если</u> G1
IB	pT3 <u>если</u> G1 / pT1 <u>если</u> G2
IIA	pT4 <u>если</u> G1 / pT2-3 <u>если</u> G2 / pT1 <u>если</u> G3
IIB	pT4 <u>если</u> G2 / pT2-3 <u>если</u> G3
III	pT4 <u>если</u> G3

Перегруппировав стадии опухоли, авторы создали уникальную нейроэндокринную прогностическую систему, которая могла бы лучше прогнозировать выживаемость [39-40].

Однако, на сегодняшний день, легочные карциноиды стадируют также как немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) в соответствии с классификацией по системе TNM 8-го пересмотра 2017 г. (Приложение 1), которая не менялась до настоящего времени и включена в классификацию ВОЗ 2021 г., а также клинические рекомендации по лечению злокачественных новообразований (ЗНО) бронхов и легкого 2021 г. [1, 28].

1.5 Клинико-анатомические формы и клинические проявления карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы

Как и немелкоклеточный рак легкого, карциноидные опухоли бывают двух клинико-рентгенологических форм: центральные (ЦК) и периферические (ПК). Центральные опухоли исходят из крупных бронхов 1-го, 2-го и 3-го порядка (главных, долевых и сегментарных). В отличие от НМРЛ по данным большинства авторов встречаются чаще (84,7 – 86,0%), чем периферические опухоли, которые развиваются из более мелких бронхов и бронхиол. Частота выявляемости периферических карциноидов 14,0 – 15,3%. Реже встречаются карциноиды в области трахеи и ее бифуркации. По характеру роста среди центральных карциноидов преобладают больные с экзофитной формой роста в виде полипа, реже встречаются опухоли эндофитной или смешанной формой роста. Периферические карциноиды могут быть субплевральными и с более глубоким расположением опухоли в толще ткани легкого [16-18].

Поэтому, клинические проявления при центральных и периферических карциноидах отличаются друг от друга. Для первых характерными симптомами являются: кровохарканье (что обусловлено выраженной васкуляризацией опухоли), кашель, одышка, напоминающая бронхиальную астму (это обусловлено обтурацией крупного бронха). Эти симптомы, как правило, ранние. Вторичные симптомы развиваются как следствие осложнений воспалительной природы, они

проявляются в более позднем периоде, по мере длительности закупорки бронха опухолью. Наиболее характерным является развитие пневмонии или как её ещё обозначают - «пневмонита» в ателектазированном участке легкого [28-29]. Также отмечается общая слабость, утомляемость, снижение трудоспособности и т.д. Периферические карциноиды, как правило, длительное время развиваются бессимптомно. Зачастую, они выявляются во время профилактического рентгенологического исследования органов грудной клетки, или, когда достигнут определенных размеров, проявляются сухим кашлем и одышкой, а затем, достигая больших размеров, сдавливают или прорастают крупные бронхи (централизация опухоли) – ведут себя как центральные карциноидные опухоли [41-42].

Карциноиды относятся к гормон-продуцирующим опухолям. Однако, по литературным данным, клиническая манифестация отмечается у 1,0-1,5 % больных [43-44]. В большинстве случаев для них характерен медленный, малосимптомный рост опухоли на ранних стадиях заболевания. Появление симптомов связано с увеличением размеров опухоли, сдавлением крупных бронхов и трахеи [45].

При гормон-продуцирующем карциноиде может вырабатываться ряд биологически активных веществ: серотонин, гистамин, простагландины, адrenoкортикотропный гормон (АКТГ), гастрин, кальцитонин, соматотропный гормон (СТ) и другие биогенные пептиды [46-47]. Присутствие в крови той или иной комбинации нейропептидов и определяет специфическую клинику карциноидного синдрома. Принято считать, что ключевую роль в клинике и патогенезе карциноидного синдрома играет серотонин. Выраженность проявлений синдрома прямо коррелирует с размером опухоли и наличием метастазов. К его проявлениям относятся повышение артериального давления, периодические приступы жара или чувство прилива крови к голове, шее и рукам, этапным изменением окраски кожных покровов, бронхоспазм, диарея, дерматозы, психические расстройства, схваткообразными болями, сердечными расстройствами. У 2% больных выявляются акромегалия, синдром Кушинга, а также развитие белковой недостаточности как следствие перерасхода триптофана на синтез серотонина [47-48].

К гормон-продуцирующим следует отнести карциноиды со «скрытым синдромом», при котором повышение биохимических маркеров не сопровождается клиническими проявлениями [49].

1.6 Особенности диагностики карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы

Диагностика карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы основывается на рентгенологических методах исследования (флюорографии, рентгенографии органов грудной клетки, МСКТ, в том числе с контрастным усилением), видеотрахеобронхоскопии и результатах цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследований материала, полученного при биопсии опухоли.

Дополнительными методами диагностики, а также методами контроля эффективности лечения для карциноидов является определение специфических опухолевых маркераов - хромогранина А, синаптофизина, нейронспецифической енолазы, фракции гликопротеиновых гормонов и др. Также можно определять концентрацию серотонина в крови и его метаболита (5-оксииндолуксусной кислоты) в моче, которые не всегда повышены [42]. А Okike N.и соавт. (1978) считают тест на экскрецию 5-оксииндолилуксусной кислоты является показателем отдаленного метастазирования карциноидной опухоли [50].

Рентгенологическое исследование является одним из основных методов диагностики карциноидных опухолей легких. Первичная выявляемость чаще всего начинается с флюорографии или рентгенографии легких. При центральном карциноиде в зависимости от уровня и характера поражения бронха на рентгенограммах выявляют различную степень нарушения бронхиальной проходимости в соответствующих отделах легкого (вентильный стеноз с раздутием легкого, гиповентиляция и ателектаз) [27, 51].

Рентгенологические признаки периферического типичного карциноида соответствуют доброкачественной опухоли (четкие, ровные контуры), а семиотика атипичного карциноида мало отличается от таковой при рутинном раке легкого.

Для типичного карциноида характерен медленный рост периферического узла при отсутствии увеличения внутригрудных лимфатических узлов [18].

Выявление при флюорографии или рентгенографии признаков опухолевых образований лёгкого является показанием к проведению компьютерной рентгеновской томографии.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки у половины больных определяют типичную картину “аденомы” бронха: экзофитное образование с ровной четко очерченной поверхностью, прилежащее к стенке бронха, частично или полностью обтурирует его просвет. У 1/3 больных выявляют “культю” бронха с линией обрыва, выпуклой формы в сторону главного бронха. Соответствующие отделы легкого уменьшены в объеме, а при наличии ателектаза всего легкого наблюдается смещение средостения в сторону пораженного легкого [27, 51-52].

Для типичного центрального карциноида характерны ровные, четкие контуры узла в просвете бронха, чаще без утолщения стенки бронха и перибронхиальных тканей [53]. В случае полной обтурации просвета бронха уменьшается объем вентилируемой области легкого, в ряде случаев – со смещением средостения (Рисунок 3-4 а, б) [54].

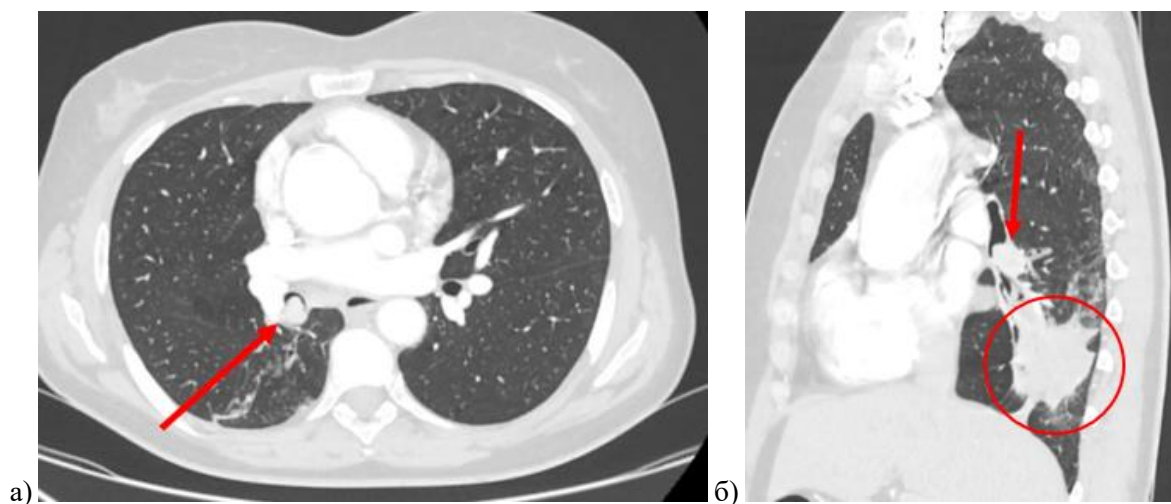


Рисунок 3 - (рисунки из архива ФГБУ «РНЦРР» МЗ России) МСКТ органов грудной клетки (центральный карциноид): а) аксиальный срез - в просвете нижнедолевого бронха, с незначительным распространением в промежуточный бронх, мягкотканое образование, неоднородно накапливающее контрастный препарат, размерами до 1,7х1,0х1,7 см. б) сагитальный срез - нижняя доля правого легкого субтотально в ателектазе (стрелкой отмечено мягкотканное образование)

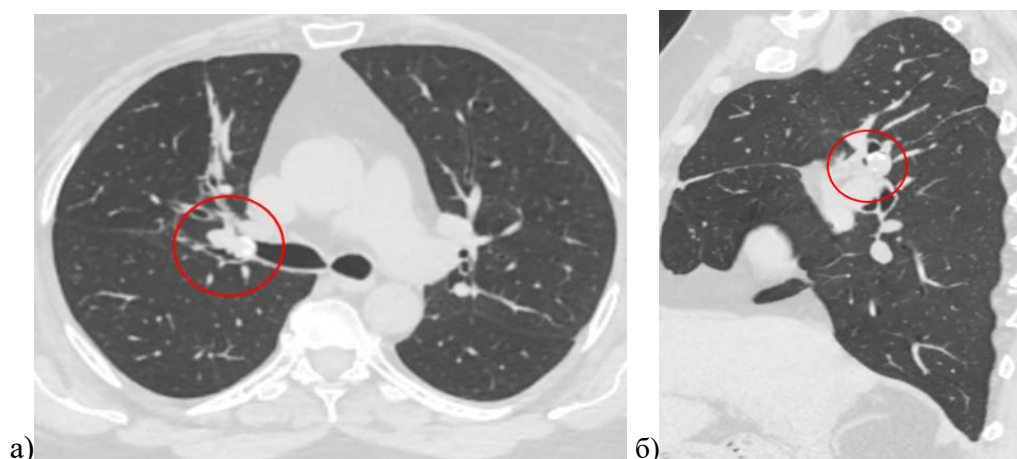


Рисунок 4 - (рисунки из архива ФГБУ «РНЦРР» МЗ России) **МСКТ органов грудной клетки (центральный карциноид):** а) аксиальный срез - в области деления правого верхнедолевого бронха на сегментарные определяется овоидное образование с четкими, ровными контурами размерами 2 x 1,2 x 1 см, суживающий просветы сегментарных бронхов Б2 и Б3; б) сагитальный срез – субсегментарный ателектаз

При периферической локализации карциноида опухоль небольших размеров имеет круглую или овоидную форму с ровными четкими контурами (Рисунок 5 а, б) [27, 53]. Нередко в ее структуре определяются плотные очаги, расположенные хаотично или в центральной части новообразования. Для атипичного карциноида характерны больший размер опухолевого узла при малых темпах роста, некоторая нечеткость контуров. За счет богатой васкуляризации карциноида при проведении КТ с болюсным усилением периферический узел в паренхиме легкого может напоминать артериовенозную аневризму [52, 55].

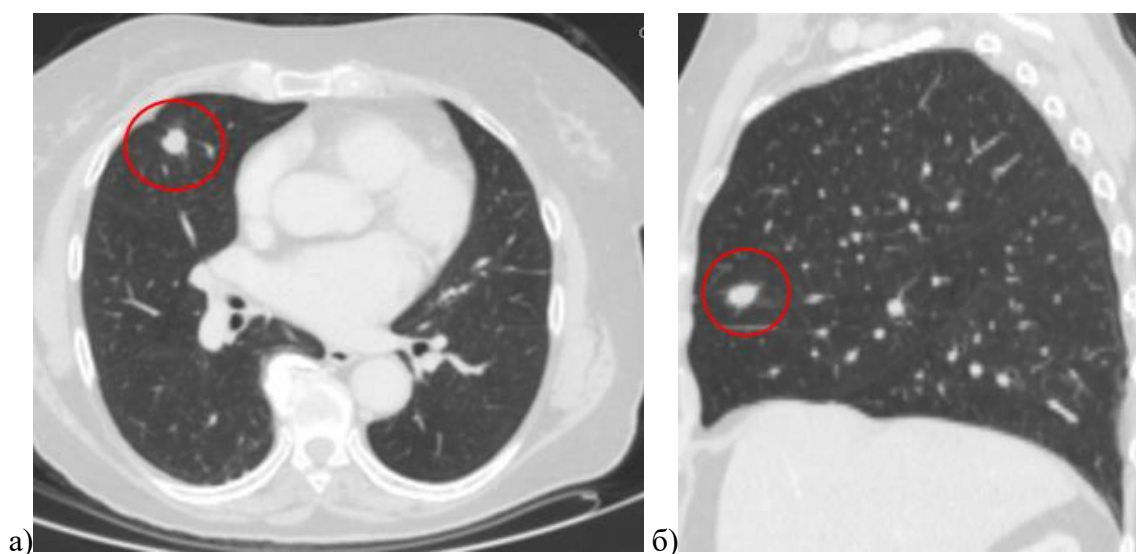


Рисунок 5 - (рисунки из архива ФГБУ «РНЦРР» МЗ России) **МСКТ органов грудной клетки (периферический карциноид):** В С3 правого легкого определяется узловое образование до 14x13 мм, с неровными лучистыми контурами: а) аксиальный срез; б) сагитальный срез

В целом контрастирование при КТ не демонстрирует отличительные признаки, что в свою очередь, не позволяет дифференцировать карциноид от других злокачественных опухолей легкого [55].

Выявление при КТ увеличенных медиастинальных лимфатических узлов может быть характерно для атипичного карциноида, протекающего более агрессивно, однако лимфаденопатия нередко имеет неопухолевый генез, а является реакцией на воспалительный процесс в ателектазированной паренхиме легкого [56]. При КТ возможно оценить локальную и отдаленную распространенность опухоли, что позволяет выбрать оптимальный объем операции и определить возможность проведения реконструктивной органосохраняющей операции вместо пневмонэктомии [57].

Алексеева Т.Р. с соавторами в 2011 г. [58] представили результаты исследования, на основании изучения клинической картины и рентгенологических данных у 130 больных карциноидом легких, наблюдавшихся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1986 по 2010 гг. Авторы отмечают, что при центральном росте опухоль чаще всего локализовалась в промежуточном бронхе (40,4%). Установлено, что у 44,1% больных опухоль росла эндобронхиально, у 30,9% экзобронхиально, а у 25,0% пациентов отмечалась смешанная форма роста опухоли. Для центрального типичного карциноида была характерна полиповидная форма опухоли, которая выступала в просвет бронха или обтурировала его (30,0%). При атипичном карциноиде в результате инфильтративного роста опухоль вызывала неравномерное (31,8%) или коническое (45,5%) сужение просвета бронха. Это обстоятельство в 84,6 % случаев затрудняло проведение дифференциальной диагностики с другими гистологическими формами рака легкого. Авторы отмечали, что вовлечение в процесс бронха в 46,4% случаев развивалось в результате прорастания опухоли из экзобронхиально расположенного опухолевого узла. При этом патологические изменения ограничивались лишь местным распространением опухоли.

Далее Алексеева Т.Р. указывает, что такие рентгенологические симптомы, как четкость контуров, гладкая поверхность образования, участки обызвествления в

толще опухоли, становились причиной диагностических ошибок при доброкачественных опухолях легких в 6,7 % наблюдений. Выявление единичных коротких тонких тяжей по контуру образования затрудняло дифференциальную диагностику с периферическим раком легкого [58].

Бурякина С.А и соавт. (2018) при анализе КТ картины 41 больного с НЭО легких в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» пришли к выводу, что типичный карциноид может располагаться только в просвете бронха, в то время как остальные образования (АК, крупноклеточный и мелкоклеточный рак легкого) располагались не только в просвете бронха, но и перибронхиально. Также авторами отмечено, что для АК, в отличие от ТК, характерно наличие зон некроза при гистологическом исследовании. Паренхима вокруг ТК и АК в большинстве наблюдений была не изменена, однако наличие бронхоэктазов было более характерно для АК [59].

Использование **позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)** не выявило дополнительных дифференциально-диагностических критериев, что может быть связано с более низким, чем при других злокачественных опухолях, уровнем метаболизма глюкозы в клетках трахео-бронхолегочного карциноида [1, 51].

Перспективным направлением в диагностике становится ПЭТ/КТ с использованием радиофармпрепаратов на основе соматостатина (^{68}Ga -DOTA-TATE (DOTA-TATE, меченый галлием-68) и ^{68}Ga -DOTA-NOC (DOTA-NOC, меченый галлием-68), которые могут избирательно накапливаться в ткани нейроэндокринной опухоли из-за наличия соматостатиновых трансмембранных рецепторов (somatostatin seven-transmembrane-domain receptor, (SSTR)) (Таблица 3) [60].

По данным клинических рекомендаций НЭО и практических рекомендаций RUSSCO с 2020 года [28, 61] для НЭО G1, G2 ПЭТ /КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE ^{68}Ga -DOTA-NOC, DOTA-NOC назначается последующим показаниям:

- поиск первичной нейроэндокринной опухоли. В этой ситуации лучше выполнять исследование с двумя РФП – ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{68}Ga -DOTA-NOC;
- контроль эффективности лечения;

- оценка рецепторного статуса и уточнение распространенности опухолевого процесса.

Таблица 3 -Чувствительность ПЭТ/КТ при разных степенях дифференцировки НЭО

РФП	Grade 1 Ki-67 <3%	Grade 2 Ki-67 3-10%	Grade 2 Ki-67 11-19%	Grade 3 Ki-67 >20%
68Ga-DOTA-TATE и 68Ga-DOTA-NOC	++	++	+	-
18F-ФДГ	-	-	+	++

++: чувствительность метода высокая; -: чувствительность метода низкая; +: чувствительность метода одинаковая (ПЭТ/КТ можно выполнить как с ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{68}Ga -DOTA-NOC, так и с ^{18}F -ФДГ)

Данный метод чувствителен только в отношении высокодифференцированных G1 и умереннодифференцированных G2 нейроэндокринных опухолей [61].

При **видеотрахеобронхоскопии (ВТБС)**, по данным Трахтенберга А.Х. и соавт. (2012 г.) [27] и Черниченко Н.В. с соавт. (2019 г.) [62-63] карциноид бронха имеет довольно характерную эндоскопическую картину и визуализируется как эндотрахеальная или эндобронхиальная экзофитная опухоль, поверхность которой представлена истонченной, «перерастянутой» слизистой, зачастую с наличием эктазированной сосудистой сети. Опухоль имеет шаровидную, полусферическую, реже полиповидную форму. Основание широкое, в некоторых случаях узкое, с образованием ножки. Поверхность преимущественно гладкая, редко бугристая или мелкозернистая. Визуально можно определить хорошо выраженную сосудистую сеть, которая обуславливает цвет опухоли - от бледно-розового, до интенсивно красного с синюшным оттенком [51, 64]. При инструментальной пальпации консистенция чаще мягко-эластичная, реже – плотно-эластичная. При биопсии отмечается повышенная кровоточивость опухоли. В половине случаев опухоль ограниченно подвижная и ее удается обойти инструментом со всех сторон, кроме места фиксации опухоли к стенке бронха. Чаще всего опухоль локализуется на задней, заднемедиальной или заднелатеральной стенке бронха [27, 62]. Интерпретация биоптатов сложна, только у 76% больных на дооперационном этапе удается морфологически верифицировать карциноид [51, 65-66]. В то же время

учитывая клинические особенности проявления опухоли совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов было высоким.

С целью верификации периферического карциноида легкого, как и при плоскоклеточном и железистом раке легкого, проводят браш-биопсию при видеотрахеобронхоскопии или чрескожную трансторакальную пункционную биопсию образования под электронно-оптическим преобразователем (ЭОП), МСКТ или УЗ-контролем [52, 66, 67].

Патологоанатомическая характеристика карциноидных опухолей. *Макроскопический вид:* центральные карциноиды исходят из стенки трахеи или крупных бронхов на широком или узком основании, имеют четкую форму - круглую, яйцевидную или полиповидную. Опухоли могут прорастать между хрящевыми пластинками в соседние ткани. Периферические опухоли могут быть нечетко связаны с бронхом, эндобронхиальный компонент можно увидеть в 50% случаев. ТК обычно меньших размеров, чем АК, но размер не является отличительным критерием. По плотности карциноиды могут быть мягкими или твердыми и частично состоять из костных структур. Дистальнее опухоли, вызвавшей бронхиальную непроходимость, бронхи часто выполнены желеобразными массами без признаков воспаления или могут быть связаны со вторичными абсцессами и/или бронхоэктазами [1, 51, 63].

Гистологическая характеристика. *Микроскопическое строение:* большая часть карциноидных опухолей легких однотипны по строению. Опухоль состоит из мономорфных четко контурированных клеток - округлых или полигональных, с мелкозернистой интенсивно окрашенной эозином цитоплазмой и гиперхромными ядрами с равномерным распределением хроматина. Клетки образуют альвеолы, трабекулярные структуры, тяжи и ячейки, реже участки солидного строения, а иногда формируют "розетки" (И.В.Двораковская, 1979 г.; И.Г.Ольховская, 1982 г.) [68-69]. В цитоплазме клеток иногда выявляются двоякопреломляющие липиды и во всех случаях при окраске по методу Гримелиуса - аргирофильные включения, соответствующие нейросекреторным гранулам, видимым при электронно-микроскопическом исследовании [63].

Диагностические признаки ТК объединяют характерные морфологические проявления нейроэндокринной дифференцировки и низкая пролиферативная активность клеток: <2 митозов в 10 полях зрения на 2 мм² и индекс Ki-67: <4–5 %. Некрозы в опухоли отсутствуют (Рисунок 6) [70]. Особенностью ТК при ИГХ-исследовании является то, что в большинстве клеток опухоли имеют диффузную и интенсивную экспрессию общих нейроэндокринных маркеров: хромогранина А и синаптофизина [71].



Рисунок 6 - Гистологические признаки злокачественности нейроэндокринных опухолей легкого (*WHO Classification of Tumours - 5th Edition. Thoracic Tumours 2021*)

Микроскопические признаки АК значительно варьирует не только у разных больных, но и в пределах одной опухоли. Опухоль напоминает типичные карциноиды, однако клетки более крупные, более полиморфные, с частыми митозами. Могут встречаться многоядерные опухолевые клетки. Иногда определяются розетки или палисадообразные структуры, трабекулы в виде лент из вытянутых клеток. Характерны участки некрозов. АК в ряде случаев ошибочно относят к крупноклеточному и реже к мелкоклеточному недифференцированному раку. Наиболее трудна дифференциальная диагностика атипичного карциноида с мелкоклеточным раком при выявлении веретенноклеточного компонента. Следует учитывать, что клетки карциноида имеют обильную цитоплазму, менее отчетливые изменения ядер и меньшее количество митозов [1, 63].

Диагностические признаки АК объединяют высокодифференцированная морфология и умеренно выраженная пролиферативная активность: 2–10 митозов на 2 мм² и более высокий индекс Ki-67: <20–25 %. Оценка индекса Ki-67 очень важна при анализе малого биопсийного материала для того, чтобы избежать гипердиагностики АК как опухоли высокой степени злокачественности. Другими значимыми диагностическими признаками, являются фокальные или точечные некрозы, составляющие <10 % объема опухоли [70-71].

Особенности ИГХ исследования АК аналогичны ТК и позволяют выявить экспрессию общих нейроэндокринных маркеров, таких как хромогранин А и синаптофизин, однако иммунореактивность может быть неравномерной или фокальной. Важно отметить, что в небольшой части АК может отсутствовать экспрессия цитокератинов. Поскольку некрозы и митозы иногда появляются в опухоли только фокально, маленькие биоптаты могут быть нерепрезентативны и часто не позволяют разграничить ТК и АК. В настоящее время предложен дополнительный критерий для более объективной оценки количества митозов в окрашенных препаратах, такой как митозспецифичный маркер фосфогистон H3, однако опыт его использования пока ограничен [65, 71].

Таким образом, предоперационные диагностические критерии карциноидных опухолей легких несовершенны и не дают четких отличительных признаков, что затрудняет дифференциальную диагностику. Публикаций по изучению определения локализации и характеристики основания опухоли, формы её роста для планирования методики и объёма резекции трахеи, бронхов и лёгких в доступной мировой и отечественной литературы мы не обнаружили. В большинстве случаев рентгенологические методы и видеотрахеобронхоскопия не могут дать четкий ответ на данный вопрос, что в свою очередь ограничивает возможность планирования объёма резекции и реконструкции трахеи, бронхов и легкого, оценить возможность проведения органосохраняющих операций.

1.7 Лечение карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы

1.7.1 Хирургическое и эндобронхиальное лечение

Хирургическое удаление карциноидной опухоли в пределах здоровых тканей является основой радикального лечения. Выбор объёма резекции, открытым торакотомным или видеоассистированным торакоскопическим доступом зависит от клинико-анатомической формы опухоли, её локализации, распространенности, степени злокачественности, а также от отношения к ней как к доброкачественной или злокачественной опухоли.

Разработка Killian G. в 1897 году метода прямой ригидной бронхоскопии [5] и последовавшие за ними исследования и публикации Jackson C. В в 1917 г. [6], Kramer R. В 1930 г. [7], Hamperl H. В 1937 г. [8] и многих других авторов показали не только высокие результаты в выявлении эндобронхиальных опухолей, проведении им биопсии, но возможность удаления «доброкачественных» опухолей при бронхоскопии. Большие опухоли удаляли по частям кускованием за несколько приёмов [6]. Основание удалённой опухоли прижигали диатермокоагуляцией, гальванокаустикой, химическими веществами (30-60% раствором хромовой кислоты, трихлоруксусной кислоты и др.). При этом использовалась стандартная ригидная бронхоскопия. Гордышевский Т.И. в 1957 г. для удаления эндобронхиальных опухолей использовал метод ригидной бронхоскопии через трахеостомическое отверстие [72]. С накоплением опыта эндоскопической хирургии выявились отрицательные стороны и опасности этого метода: невозможность радикального удаления при интрамуральном и экзотрахеобронхиальном расположении и росте опухоли, опасность массивного кровотечения и перфорации стенки трахеи или бронха. Появились сообщения о частых рецидивах после эндоскопического удаления «аденом», как ранее называли карциноидные опухоли [10]. В 1949 году Rabin C. и Neuhof H. сообщили о рецидивах почти у половины больных после удаления «аденом» бронха при помощи бронхоскопа [73].

После первой успешной пневмонэктомии, который выполнил Graham E. A. в 1933 г. у больного раком лёгкого, началось бурное развитие торакальной хирургии

с использованием открытого торакотомного доступа, при лечении больных с ЗНО легкого, в т.ч. карциноидных и доброкачественных опухолей [10]. Интерес к удалению экзофитных доброкачественных трахео-бронхиальных опухолей при помощи бронхоскопов упал, эти операции стали применять редко. Показанием к эндоскопическому удалению центральных доброкачественных опухолей, в т.ч. карциноидных опухолей, осталось осложненное течение заболевания вследствие обструкции трахеи или бронха с развитием в начале обструктивной эмфиземы, а затем гнойно-воспалительных изменений в ателектазированном лёгком [74]. К эндоскопическому удалению опухолей прибегали у ослабленных больных с низкими функциональными резервами из-за общих противопоказаний к открытым операциям [10].

При открытых операциях у больных с центральными опухолями низкой и средней степенью злокачественности, к которым относятся и карциноидные опухоли, хирургическое лечение должно быть радикальным и в то же время максимально щадящими. Этим требованиям отвечают реконструктивно-пластические операции на крупных бронхах и трахее. Возможно выполнение резекции и пластики бронхов и трахеи с полным сохранением функционирующей лёгочной ткани и в сочетании с сегментэктомией, лобэктомией, билобэктомией или пневмонэктомией [17, 75-76], с укреплением первичных швов укрыванием плевроклетчаточным медиастинальным лоскутом на ножке. Некоторые авторы предлагают после анатомических резекций использовать накладки из коллагеновой пластины «Коллост», зафиксировав ее при помощи наложения П-образных швов нитью Викрил 3-0 [77].

Однако удельный вес реконструктивно-пластических операций невелик, даже в специализированных клиниках, где исторически уделялось большое внимание трахео-бронхопластическим операциям [10, 17, 24, 74-76]. Первая успешная реконструктивная операция на бронхах – изолированная клиновидная резекция и пластика правого главного бронха была выполнена Prise С. в 1949 г. по поводу «аденомы», к которым в то время относили и карциноид лёгких, трахеи и бронхов [63].

В настоящее время трансторакальная и видеоассистированная резекция является «золотым стандартом» при лечении больных раком легкого и, в частности, с карциноидными опухолями [28, 78].

Вместе с тем, все чаще стали появляться сообщения об эндоскопическом лазерном или аргон-плазменном удалении опухоли при центральной локализации карциноида. Сообщается, что данный метод лечения не только позволяет восстановить проходимость бронха и ликвидировать обтурационный пневмонит или ателектаз доли или всего лёгкого, но и может считаться радикальным вмешательством при высокодифференцированном карциноиде с экзофитным ростом и отсутствии перибронхиального компонента и метастатического поражения внутригрудных лимфатических узлов [21-23, 27, 79-81].

Так, например, Reuling E.M.B.P., et al. в 2019 г опубликовали результаты систематического обзора литературы и мета-анализа эндобронхиального (9 исследований) и хирургического (43 исследования) удаления карциноидных опухолей. Анализ показал, что частота осложнений при хирургическом (ХЛ) и эндобронхиальном лечении (ЭБЛ) колебалась от 1 до 63% и от 0 до 30% соответственно. Наиболее частыми осложнениями при ХЛ были длительное поступление воздуха по дренажам, инфекция дыхательных путей, аритмия и эмпиема плевры. В 3 наблюдениях описан стеноз бронха при сохранении лёгкого, двум больным были проведены повторные операции (в первом случае выполнена циркулярная резекция в области фиброзной стриктуры, а во втором – билобэктомия), в третьем наблюдении стеноз удалось устранить бронхоскопической дилатацией [21, 23, 82-84]. Наиболее значимым осложнением после ЭБЛ были кровотечения, которые были остановлены с помощью эндобронхиальных вмешательств (криотерапией, инъекцией адреналина, ксилометазолина или компрессии). В одном исследовании сообщалось о массивном кровотечении при ЭБЛ, потребовавшее проведение экстренного хирургического вмешательства в объеме: пневмонэктомия [85]. В 3 наблюдениях развился стеноз, который лечили консервативными мероприятиями [86-88]. По данным метаанализа Reuling E.M.B.P. указывается, что 5-летняя и 10-летняя общая

выживаемость при типичном карциноиде составила от 80 до 100% и от 60 до 100% соответственно, а при атипичном карциноиде – от 50 до 95% и от 38, и до 75% соответственно [21].

Трахтенберг А.Х. с соавторами (2012 г.) [27] утверждали, что метод эндоскопического удаления карциноидных опухолей легкого лечения можно считать радикальным при высокодифференцированном (типичном) карциноиде, экзофитном типе роста, отсутствии перибронхиального компонента опухоли и увеличенных внутригрудных ЛУ. Приводя в пример данные собственных наблюдений о 35 пациентах, пролеченных вышеуказанным методом, сообщается, что лишь у 21 (60%) больных удалось выполнить радикальное эндоскопическое удаление опухоли. Местный рецидив возник у одного пациента через 8 лет, ему проведено аналогичное лечение повторно. У остальных 14 больных эндоскопическая операция была первым этапом хирургического лечения, всем им в последующем выполнены органосохраняющие операции из торакотомного доступа. Среди серьезных осложнений у одного больного возникло кровотечение из карциноидной опухоли, основание которой располагалось по задней стенке левого главного бронха и имело значительные размеры (около 1 см). Эндоскопическую операцию было решено прекратить и больному в срочном порядке была выполнена открытая операция: резекция левого главного бронха. Других тяжелых осложнений и летальных исходов не было [27].

Харагезов Д.А. с соавторами (2023 г.) также высказался положительно в сторону применения ЭБЛ как варианта радикального хирургического лечения центральных карциноидов трахео-бронхолегочной системы [81].

Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. (2005 г.) [36] советуют использовать эндоскопические резекции или фотоабляцию как симптоматические операции, направленные лишь на купирование местных проявлений заболевания. Так как данный вид резекции не отвечает требованиям радикализма, ввиду наличия перибронхиального компонента опухоли (феномен айсберга), и, как следствие, крайне высокую частоту локо-регионарного рецидива болезни. Schreurs A. J. (1992 г.) и в последующем Пикин О. В. (2015 г., 2017 г.), Паршин В. Д. (2022г.),

предложили выполнять эндоскопическую резекцию эндобронхиального компонента при наличии обширного ателектаза в предоперационном периоде для восстановления вентиляции выключенных отделов легкого перед радикальным лечением [24, 74, 83, 89, 90].

Паршин В.Д. с соавторами в своей работе «Хирургия первичных опухолей трахеи» (2022 г.) также подчеркивает, что внутрипросветное эндоскопическое лечение, как самостоятельный метод, носит исключительно паллиативный характер, но продлевает жизнь больному с хорошим ее качеством [90].

Hermes C. Grillo в своей книге «Surgery of the trachea and bronchi» (2004г), сообщает, что гистологическое исследование стенки трахеи, из которой возникает типичная карциноидная опухоль, обычно демонстрирует достаточно глубокое прорастание, при котором невозможно полностью удалить опухоль внутрипросветным путем с помощью лазера или других средств. Только временное облегчение обструктивных симптомов может быть достигнуто за счет уменьшения объема опухоли в просвете. Для полного удаления требуется иссечение стенки трахеи на всю толщину. На мембранозной стенке карциноидная опухоль умеренных размеров нередко прорастает через заднюю стенку. Утверждения об излечении кажутся либо иллюзией, либо редкостью. Вред может быть нанесен путем поощрения отсрочки выполнения радикальной хирургической операции [52].

В клинических рекомендациях по лечению злокачественных новообразований рака легкого РФ от 2021 года сообщается о том, что эндоскопическое, эндобронхиальное удаление карциноидных опухолей может быть проведено у пациентов без прорастания опухолью всей стенки бронха, у которых по тем или иным причинам нельзя провести радикальную резекцию легкого и бронха открытым способом или через торакоскопический доступ. Однако до операции всегда сложно установить истинную глубину поражения опухолью стенки бронха [28].

Таким образом, как самостоятельный метод лечения эндобронхиальные резекции используются с паллиативной или симптоматической целью у

ослабленных пациентов с небольшим сроком прогнозируемой жизни, либо при наличии системной диссеминации опухоли.

При центральной локализации опухоли в главном или долевым бронхе возможно выполнение изолированной резекции бронха с формированием межбронхиального анастомоза [15, 17, 74]. Учитывая, что часто опухоль обтурирует сегментарный или долевым бронх с ателектазом доли легкого в плевральной полости бывает выраженный спаечный процесс. В этой ситуации операции должны выполняться торакотомным доступом, что позволяет выделить лёгкое, трахею и бронхи острым путем. Регионарная лимфодиссекция является гармоничным элементом мобилизации комплекса и это является обязательным элементом радикального вмешательства при карциноиде легкого [36]. Данная радикальность определяется частотой выявления лимфогенных метастазов, которые даже при типичном карциноиде составляют от 10 до 23%, возрастая в случаях атипичного карциноида до 40 - 50% [52, 91]. Учитывая низкую чувствительность опухоли к химио- и лучевой терапии, а также их сочетанию, обязательным условием вмешательства является выполнение радикальной операции без оставления резидуальной опухоли. Рецидив в регионарных лимфатических узлах средостения может быть диагностирован даже спустя годы после первичного лечения карциноидной опухоли [92].

1.7.2 Лекарственная и лучевая терапия

Согласно клиническим рекомендациям РФ, рекомендациям RUSSCO 2023, и NCCN 1.2023 у радикально прооперированных больных с карциноидной опухолью G1 трахео-бронхолегочной системы (R0) дополнение к хирургическому лечению другими методами локального (лучевой терапии) или системного лечения не требуется. Прогноз и необходимость дополнительного лечения в этой ситуации определяется наличием остаточной опухоли (R1-R2) после хирургического этапа лечения. Для опухолей промежуточной злокачественности G2, дополнительное лечение может рассматриваться при наличии факторов негативного прогноза: N2,

высокий митотический индекс, наличие некрозов опухоли при гистологическом исследовании [38, 29, 93].

У бессимптомных пациентов с нерезектабельным G1-G2 НЭО и позитивной экспрессией рецепторов соматостатина рекомендована терапия аналогами соматостатина, а также для контроля карциноидного синдрома [47]. В случае быстрого прогрессирования распространённой болезни возможны комбинации октреотида-депо с ИФН- α , цитостатиками, таргетными препаратами [38, 93].

Эверолимус является единственным таргетным препаратом, зарегистрированным для лечения высокодифференцированных НЭО лёгких. Препарат может использоваться в качестве антипролиферативной терапии во II–III линиях после прогрессирования на фоне терапии аналогами соматостатина при диссеминированном процессе в комбинации с аналогами соматостатина, а также в I линии лечения при отсутствии рецепторов к соматостатину или невозможности ХТ в монотерапии [38, 93].

Применение ХТ ($\pm$ аналоги соматостатина) при типичных карциноидах используется при быстром прогрессировании у диссеминированных больных. При атипичных карциноидах применение ХТ в I линии рекомендуется при значительной массе опухоли и наличии карциноидного синдрома [38, 93].

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) проводится с паллиативной (обезболивающей) целью. При локализованных неоперабельных карциноидах G2 ЛТ используется в сочетании с ХТ [37, 93]. Некоторые авторы сообщают о целесообразности послеоперационной лучевой терапии у пациентов с метастазами во внутригрудных лимфатических узлах, особенно средостенных [94].

При прогрессировании во время гормонотерапии и наличии соматостатиновых рецепторов в опухоли практические рекомендации NCCN 2.2024 [93] предлагают проведение пептид-рецепторной радионуклидной терапии с радиофармпрепаратами Lu177-DOTATATE/DOTATOC.

При выявлении отдаленных метастазов в печени выполняются атипичные резекции. При диссеминации первичной опухоли циторедуктивные вмешательства на печени закономерно облегчают проведение последующее лекарственное

лечение. Если проведение хирургического вмешательства при метастазах в печень нецелесообразно, рассматривают возможность выполнения эмболизации (или химиоэмболизации) сосудов печени в сочетании с химиотерапией или без нее [38]. При метастазах в костях дополнительно используется ЛТ и введение остеомодифицирующих агентов (бисфосфонатов) [33].

1.8 Непосредственные и отдаленные результаты лечения, факторы прогноза

По данным SEER - при всех видах карциноидов трахео-бронхолегочной системы 5-летняя выживаемость составляет 98%, при регионарном метастазировании и рецидивах опухоли – 86%, при отдалённых метастазах – 55% [95].

Для опухолей G1 прогноз после радикального хирургического удаления благоприятный — рецидив наблюдается лишь у 3% пациентов, а 5- и 10-летняя выживаемость составляет 87–100% и 82–87% соответственно. Вместе с тем при ТК у 10 – 23 % больных в регионарных лимфатических узлах выявляют метастазы. Для атипичного карциноида прогноз после радикального лечения несколько хуже: 5- и 10-летняя выживаемость составляет 30–95% и 35–56% соответственно, а локальный рецидив или отдаленное метастазирование (чаще всего в кости и печень) происходит у 3–25% пациентов. Частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы составляет 40–50 % [28, 38, 52, 92-96].

Выживаемость при атипичных карциноидах трахеи ниже, чем при атипичных карциноидах бронхов, что связано с возможностью двустороннего метастазирования опухолей трахеи в паратрахеальные лимфатические узлы [52].

Прогноз заболевания после лечения коррелирует не только с морфологическим вариантом карциноида, но и стадией (размером опухолевого узла и распространенностью). Следует учитывать также наличие лимфогенных и гематогенных метастазов, которые чаще всего выявляют в печени, костях и головном мозге [38, 52, 64, 91].

Существуют разноречивые мнения авторов о гендерной зависимости заболевания и прогноза у больных с карциноидными опухолями. Так, например, Hemminki K (2001 г.) et al. [97] и Crocetti E et al. (2003 г.) [98] считают, что карциноиды бронхолегочной системы имеют относительно одинаковую заболеваемость среди мужчин и женщин. Однако большее число авторов придерживаются другого мнения. Так Caplin M (2015 г.) с соавторами сообщили, что данный вид опухоли у женщин встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин [94].

Beasley M.B. (2000 г.) в своем исследовании определил, что женский пол и размер опухоли более 3,5 см являются единственными отрицательным независимыми предикторами прогноза [16, 64, 91]. Однако, в исследованиях Omar Abdel-Rahman (2022 г.) и Shrunjal Shah (2021 г.) утверждается обратное: пациенты женского пола с карциноидными опухолями легких имеют лучшую общую выживаемость по сравнению с пациентами мужского пола, особенно среди пациентов с типичными карциноидными опухолями [99-100].

Aydin et al. также подчеркнули, что на выживаемость влияет диаметр опухоли: средний диаметр опухоли 22,5 мм связан с N0, средний диаметр опухоли 33,5 мм - с N1, а средний диаметр опухоли 38мм с N2 [101]. Yang et al. в своем исследовании указали, что при размере опухоли >3 см исход был значительно хуже, чем при <3 см [102].

В тоже время, Алексеева Т.Р. с соавторами отмечают, что при карциноидах трахео-бронхолегочной системы размер первичной опухоли не отражает реальной степени распространенности процесса, которая больше зависела от гистологического строения опухоли [58].

1.9 Нерешенные проблемы диагностики и лечения карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы

Нейроэндокринные опухоли (типичные и атипичные карциноиды) относятся к злокачественным новообразованиям бронхов, трахеи и легкого, имеют свои особенности, отличающие их от других форм рака легкого – немелкоклеточного и мелкоклеточного.

Из-за невысокой частоты встречаемости карциноидных опухолей во многих странах, в частности в РФ, при учете заболеваемости, разработке методов лечения и изучении их отдаленных результатов они включены в общую группу ЗНО легких и их стадируют по TNM 8-го пересмотра для рака легкого и существенная часть рекомендаций по лечению основана на данных, полученных в исследованиях нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Также нет утвержденных диагностических критериев при компьютерной томографии, которые позволили бы дифференцировать карциноиды от доброкачественных опухолей, например – гамартом. Есть большое количество исследований по данному вопросу, но к единому мнению авторы не смогли прийти. Что касается вопроса об определении основания опухоли на диагностическом этапе и минимального края резекции, что очень важно для выбора объема хирургического лечения, то в доступной мировой и отечественной литературе он не рассматривался. Вопрос о радикальности и целесообразности применения эндотрахеального и/или эндобронхиального удаления опухоли все также остается широко обсуждаемым и не до конца изученным. Недостаточно внимания уделено изучению роли реконструктивно – пластических операций на бронхах и трахее в проведении органосохраняющего радикального хирургического лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследуемых пациентов

В основе диссертации лежит проведенный ретроспективный анализ медицинской документации 108 пациентов с диагнозом нейроэндокринная (карциноидная) опухоль трахеи, бронхов или легких, которые прошли диагностику и лечение в хирургической клинике ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России с 1974 г. по 2024 г.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты в возрасте старше 18 лет.
2. Наличие медицинской документации больных (истории болезни, амбулаторные карты).
3. Пациенты после проведенного радикального хирургического лечения.

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Пациенты в возрасте менее 18 лет.
2. Пациенты без хирургического лечения и морфологического подтверждения диагноза.
3. Пациенты с паллиативным, симптоматическим и пробным хирургическим лечением.

В архиве была найдена медицинская документация 121 больного. После применения критериев включения/не включения – 13 больных были исключены из группы исследуемых пациентов: 8 - с центральным и 3 периферическим карциноидом. Из них у 2 больных хирургическое лечение не проводилось из-за распространенности опухоли в одном наблюдении и сопутствующих заболеваний в другом. Из этой группы больных у 11 из-за местного распространения опухоли с обширным прорастанием гортани, полиповидными разрастаниями опухоли по трахее и бронхам на большом протяжении, наличием отдалённых метастазов в лёгких, печени, костях были проведены паллиативные операции по жизненным показаниям или с симптоматической целью: пробные торактомии, паллиативные пневмонэктомии, трахеостомия с повторными реканализациями трахеи,

циркулярная резекция бифуркации и грудного отдела трахеи с наложением трахеобронхиального анастомоз справа и оставлением левого лёгкого в ателектазе, циркулярная резекция шейного отдела трахеи.

В ходе работы проанализирована и систематизирована информация, содержащаяся в амбулаторных картах, историях болезни, протоколах оперативных вмешательств, проведена обработка результатов рентгенологических, эндоскопических, функциональных, цитологических, гистологических и иммуногистохимических исследований.

Все больные имели морфологическое подтверждение диагноза. Таким образом, в исследование были включены 108 пациентов, которым были проведены радикальные операции по поводу карциноидных опухолей трахеи, бронхов и лёгкого. Из них 90 (83,3%) имели центральную форму опухоли, 18 (16,7%) – периферическую.

Первично множественные рак (ПМР) выявлен у 10 больных: синхронный у 2 с периферическими карциноидами – аденокарцинома лёгкого у одного и рак молочной железы у другого. Метакронный ПМР выявлен при периферическом карциноиде у 1 больного – меланомой кожи, а при центральном карциноиде – у 7 больных: рак щитовидной железы – у 3, рак легкого (аденокарцинома) - у 1, лимфосаркома - у 1, рак молочной железы - у 1 и рак почки также у 1 больного.

Все включенные в исследование больные распределены по возрастным и гендерным категориям. Среди пациентов преобладали женщины – 69 (63,9%), мужчин было 39 (36,1%), соотношение мужчин и женщин было как 1:1,8. Типичные карциноидные опухоли (G1) были выявлены у 71 (65,7%) больного, атипичные (G2) – у 37 (34,3%), среди мужчин и женщин они распределялись примерно одинаково (Рисунок 7).

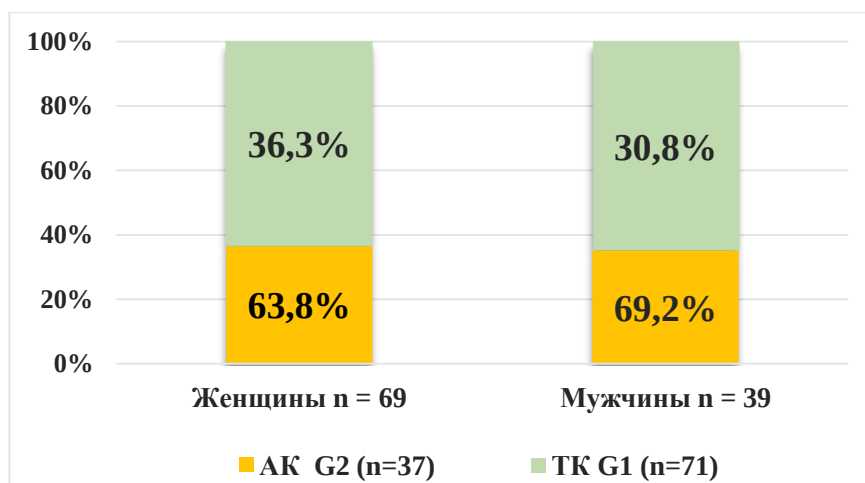


Рисунок 7 - Распределение пациентов с карциноидными опухолями в зависимости от пола и степени злокачественности новообразования (процентное соотношение)

Возраст больных варьировал от 18 лет до 81 года, в среднем $47,3 \pm 14,2$ лет. Немногим больше половины больных - 55 (50,9%) были в возрасте 40-59 лет. Примерно с одинаковой частотой встречались больные в возрастном промежутке 18-29, 30-39 и 60-69 лет. Реже, всего 5 (4,6%) больных были старше 70 лет (Таблица 4).

Таблица 4 - Соотношение возраста, пола и типа опухоли у больных с карциноидными опухолями трахео-бронхолегочной системы

Пол больных и тип карциноида	Число больных	Возрастные группы больных (годы)					
		18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 и >
Всего	108	16	16	23	32	16	5
Мужчины Тип – 27 (67,5%) Атип – 13 (32,5%)	40 (37,1%)	5	3	12	12	6	2
Женщины Тип – 44 (64,7%) Атип – 24 (35,3%)	68 (62,9%)	11	13	11	20	10	3

При распределении пациентов с центральными карциноидами трахео-бронхолегочной системы по стадиям в соответствие классификации по системе TNM (8-е издание, 2017 года) видно (Рисунок 8), что у большинства пациентов диагностировалась Ia-Ib (80,8%) и IIa-IIb (17,8%) стадия заболевания, реже встречалась III стадия – заболевания (1,4%). Стадирование опухолей трахеи не проводилось ввиду отсутствия классификации TNM.

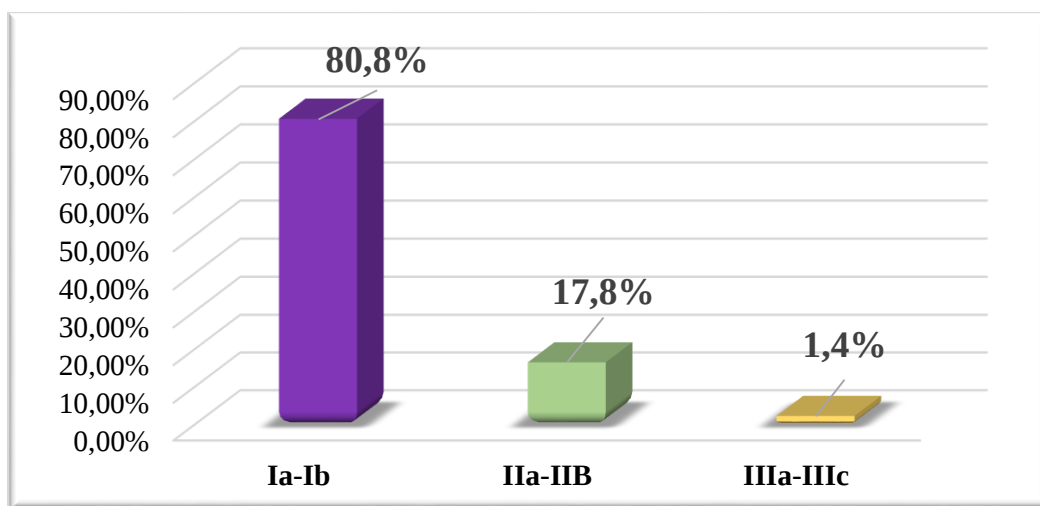


Рисунок 8 - Распределение пациентов (процентное соотношение) с центральными карциноидами по стадиям согласно классификации TNM (8-е издание, 2017 год)

Среди периферических карциноидов большее число пациентов были в Ia-Ib стадии заболевания (87,5%), остальная часть – в III стадии (12,5%) заболевания (Рисунок 9). Больные со II стадией отсутствовали.

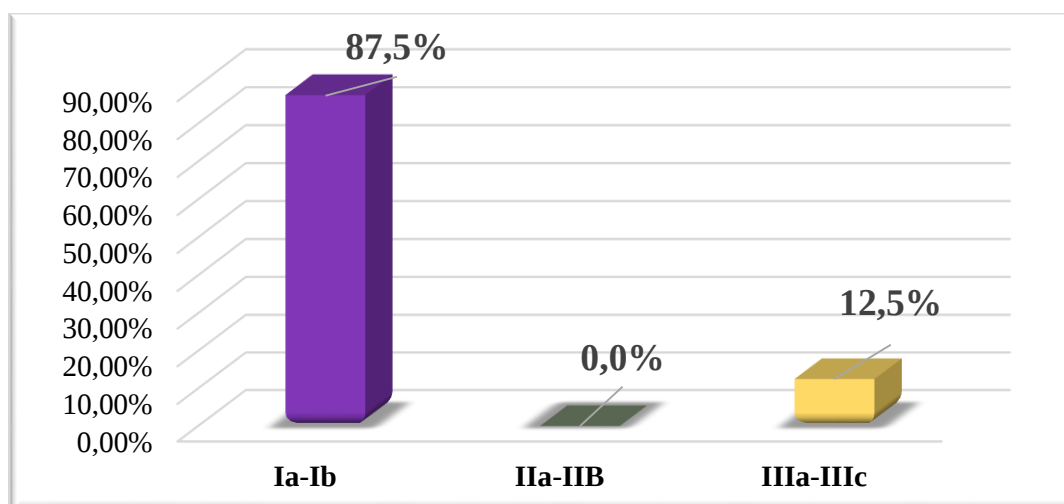


Рисунок 9 - Распределение пациентов (процентное соотношение) с периферическими карциноидами по стадиям согласно классификации TNM (8-е издание, 2017 год)

Большая часть больных периферическими карциноидами жалоб не предъявляли, образование обнаруживалось при плановом обследовании. Клинические проявления чаще отмечались у больных центральным карциноидом, преобладали одышка, кашель и кровохарканье. В меньшей степени выявлялась пневмония и пневмонит, редкими были бронхиты. У 3 пациентов с АКГГ-

продуцирующим карциноидом отмечались приливы жара, чувство прилива крови к голове, шее и рукам, редко развивался бронхоспазм.

2.2 Основные методы диагностики карциноидных опухолей трахеобронхолегочной системы

Основными методами диагностики при карциноидных опухолях трахеобронхолегочной системы являются: рентгенологическое исследование, МСКТ органов грудной клетки, ВТБС, цитологическое, иммуноцитохимическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования материала, полученного при ВТБС с биопсией центральной опухоли под визуальным контролем или браш-биопсией, а также трансторакальной аспирационной биопсии и удаленного операционного материала при хирургическом лечении.

Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции, продольная томография, выполнялась как основной метод лучевой диагностики до 1999 г. С появлением компьютерного томографа в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России в 2000 г. и до настоящего времени лучевая диагностика карциноидов основывается на результатах МСКТ ОГК.

Рентгенологические снимки в двух проекциях (прямая, боковая проекция), последние годы выполнялись с использованием рентгеновского диагностического комплекса - КРД-СМ 50/125-1 «СПЕКТРАП» или цифрового телеуправляемого рентгенодиагностического цифрового комплекса «С.П. Гелпик Ренекс-Т» с динамическим плоскопанельным детектором (Рисунок 10).

Компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием йодсодержащим контрастным препаратом, проводилась на компьютерных томографах «AQUILION Lightning SP, CT», Canon (Toshiba) «AQUILION 16», «General Electric» «Optima CT 660», Toshiba «Vantag Titan». Исследования выполнялись в положении лёжа на спине на выдвижном столе томографа, руки подняты вверх и уложены за головой на подголовнике, при задержке дыхания на глубине вдоха. Сначала выполняли бесконтрастное сканирование (нативное),

выступающее «отправной точкой». После этого, пациенту вводили йодсодержащий контрастный препарат одним из способов:

- внутривенно, болюсно, с установкой в локтевую вену интродьюсера (катетера), через который подается контрастное вещество;
- внутривенно, при помощи шприца-инжектора;
- перорально (внутрь).



Рисунок 10 - Цифровой телеуправляемый рентгенодиагностический комплекс С.П. Гелпик Ренекс-Т с динамическим плоскопанельным детектором

Через 15-30 минут (зависит от способа введения контраста) пациента помещали в камеру сканера и вновь проводили серию снимков. Средняя продолжительность исследования составляла 20–30 мин. Осложнений зафиксировано не было.

Эндоскопическое исследование в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России до 2003 года проводилось при помощи жесткого дыхательного бронхоскопа Фриделя (ригидная бронхоскопия), затем при помощи гибкого фибробронхоскопа до 2012г., а с 2013 г. и по настоящее время проводится видеотрахеобронхоскопия с прямой биопсией при центральных карциноидах или браш-биопсией при периферических

опухолях. Использовалось видеэндоскопическое оборудование «Olympus Medical Systems Corporation EVIS EXERA III» (CV-190 PLUS; CLV 190, Pentax EPK-1000, Fujinon Light Source XL-4450 и Processor VP-4450 HD), и с использованием бронхоскопов (Pentax EB-1575K, Fujinon EB-530 S, OLIMPUS BF-Q190, и BF-P190) (Рисунок 11).

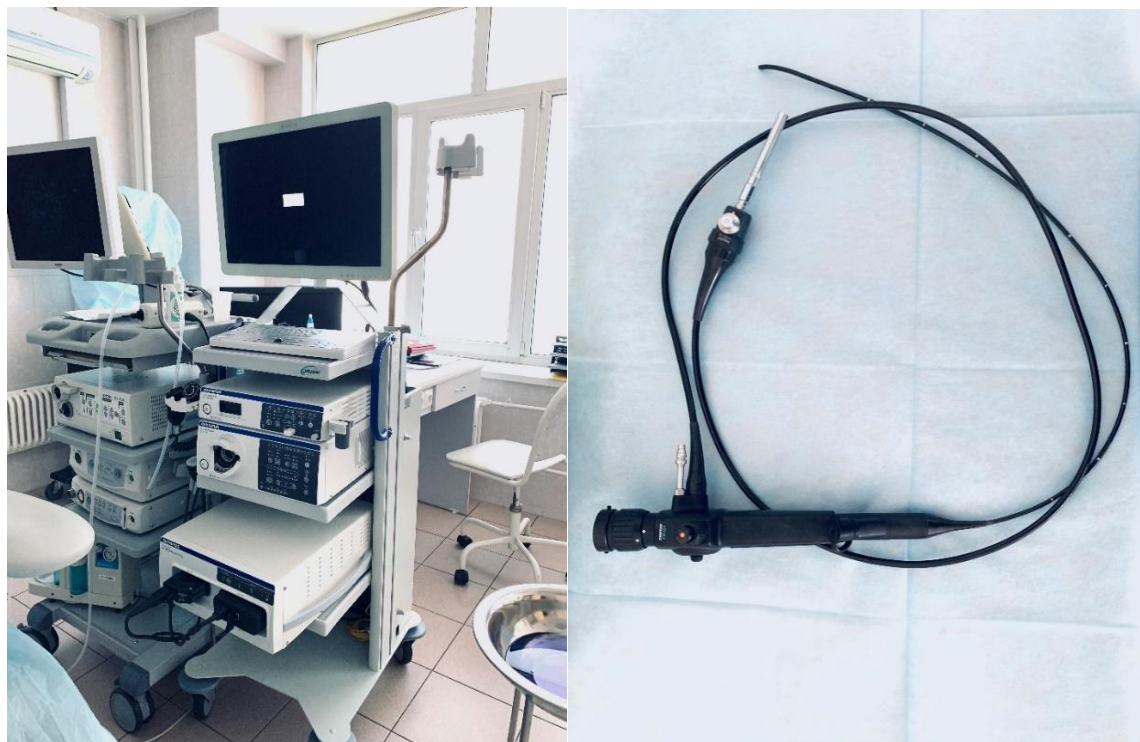


Рисунок 11 - Аппарат Olympus BF-Q190 и тонкий видеобронхоскоп для эндоскопических исследований

Новое оборудование позволило проводить качественный осмотр долевых бронхов, а также сегментарных и субсегментарных во всех отделах легких. С ними стало возможным более безопасно производить и визуально контролировать биопсию, а также вводить лекарственные растворы. Исследование выполнялось после премедикации под местной анестезией. С целью местной анестезии непосредственно перед исследованием проводилась обработка носовой и ротовой полости 10% Лидокаин-спреем. В процессе исследования анестетиком поэтапно орошались слизистая гортани, голосовых связок, трахеи и бронхов. Во время эндоскопического исследования в положении пациента полулёжа на спине, эндоскоп проводили трансназально, при этом постепенно осматривались трахея и нижележащие отделы трахеобронхиального дерева с обеих сторон (Рисунок 12а,

б). Повышенная контактная кровоточивость при проведении ВТБС выявлялась у 22,2% больных.

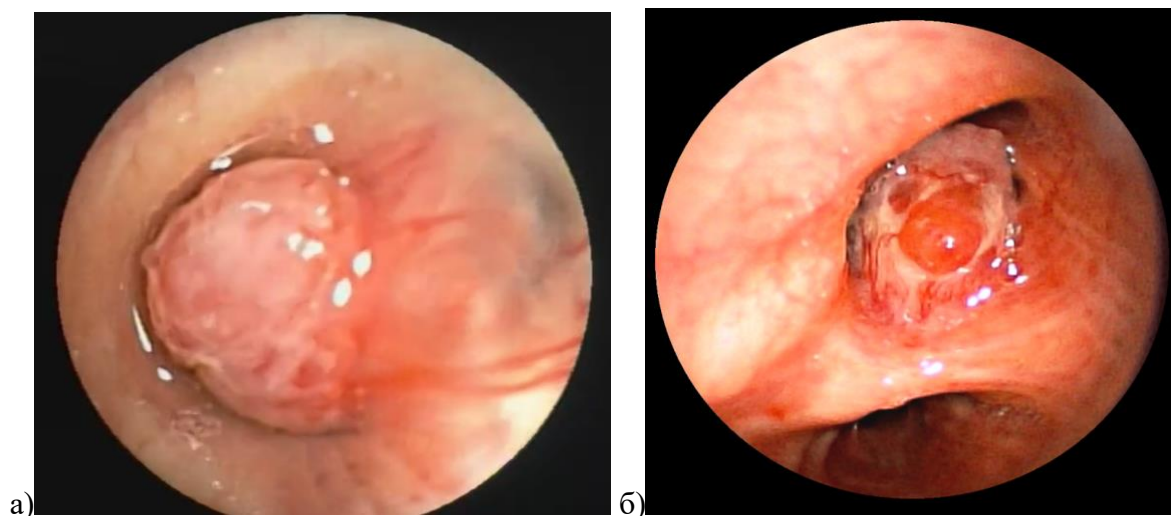


Рисунок 12 - Эндосфото: а) устье среднедолевого бронха обтурировано экзофитной опухолью с бугристой поверхностью, ярко красного цвета. Поверхность опухоли без эрозий и некроза. Опухоль выступает в просвет промежуточного бронха; б) в верхнедолевом бронхе по медиальной стенке отмечается экзофитное образование неправильной формы, «каменистой» плотности, размерами 1,2х1 см, частично сдавливающий бронх Б2 и Б3.

Однако, такие особенности карциноидных опухолей, как преимущественно экзофитный рост с обтурацией просвета трахеи и бронхов, повышенная контактная кровоточивость при манипуляции эндоскопом или инструментами, затрудняли осмотр трахео-бронхиального дерева и возможность определить основание (ножку) опухоли и её границы.

Анализируя современные методы диагностики определения основания опухоли и её распространенности, была апробирована виртуальная бронхоскопия. Визуализация была полноценной только, когда это было видно при МСКТ и/или ВТБС (Рис. 13а). Виртуальная бронхоскопия как метод диагностики требует на сегодняшний день доработки и технологического усовершенствования.

Дополнительно, при помощи применения искусственного интеллекта в программе «Vitrea Advanced Visualization» проводили 3D моделирование трахеи, бронхов и легких на основе компьютерных томограмм, сделанных до и после хирургического лечения. При использовании данного метода, при небольших опухолях визуализировался дефект стенки бронха, однако инфильтрация по бронху не отмечалась. Если опухоль полностью обтурировала бронх, то эту область

программа распознавала как дефект стенки бронха с его обрывом (Рисунок 13б).
Нижележащие бронхи не реконструировались.

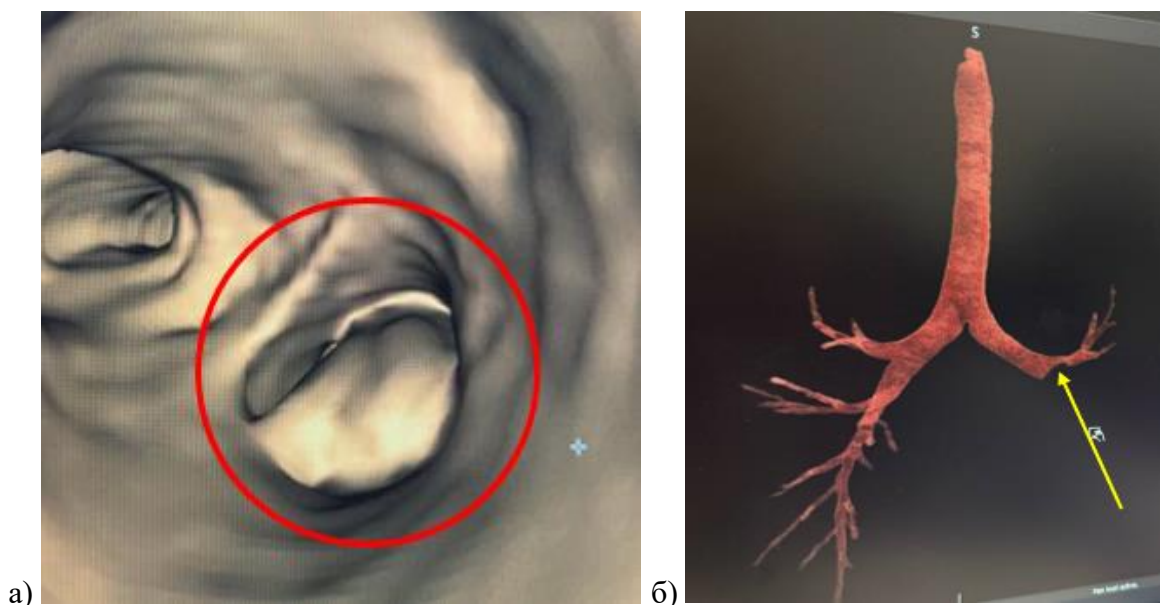


Рисунок 13 - а – виртуальная бронхоскопия: опухоль полностью обтурирует бронх, оценка расположения основания опухоли и инфильтрации стенки бронха затруднена; б – 3D-моделирование бронхиального дерева на основании МСКТ ОГК до хирургического лечения: в области образования программа распознает как дефект стенки трахеи и бронха (указано стрелкой)

2.3 Хирургическое лечение больных центральным и периферическим карциноидом трахео-бронхолёгочной системы.

Хирургическое лечение является основным и единственно радикальным методом лечения больных карциноидными опухолями трахео-бронхолёгочной системы без отдалённых метастазов. Опираясь на наш собственный опыт и литературные данные радикальными следует считать хирургические операции, когда опухоль удаляется в пределах здоровых тканей.

У больных с периферическим карциноидом выполнены 11 стандартных операций: 10 лоб- и билобэктомий, у 1-го больного с атипичным карциноидом из-за большого опухолевого узла (7 х 6 см) и прорастанием в висцеральную плевру и соседнюю долю выполнена пневмонэктомия. У оставшихся 7 пациентов выполнены паренхимосберегающие операции: 1 энуклеация опухоли - 1, атипичные резекции - 4, сегментэктомии - 2 (Таблица 5).

Основное исследование проводилось по центральным карциноидам, так как периферические встречались значительно реже и не представляли интерес при выборе объема и варианта хирургического лечения.

Таблица 5 - Хирургическое лечение карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы

Вид операции	Количество	ТК	АК
Изолированные реконструктивно пластические операции на трахее и бронхах	18	13	5
Резекция и реконструкция трахеи или бронхов совместно с резекцией легкого	52	40	12
Стандартные резекции легкого при центральных карциноидах (сегментэктомии - 0, лоб-, билобэктомии - 18, пневмонэктомии - 2)	20	8	12
Стандартные резекции легкого при периферических карциноидах (энуклиация - 1, атипичная резек. - 4, сегментэктомии - 2, лоб-, билобэктомии - 10, пневмонэктомии - 1)	18	10	8
ИТОГО	108	71	37

С практической точки зрения центральные карциноидные опухоли целесообразно разделить на 3 группы в зависимости от результатов предоперационной диагностики - МСКТ ОГК и ВТБС: 1) опухоли, которые исходят из стенки трахеи и ее бифуркации; 2) опухоли, которые определяются в виде экзофита в главном бронхе и перекрывают его просвет в разной степени; 3) карциноиды, которые определяются в виде экзофита в промежуточном, долевым или сегментарном бронхе часто нарушая вентиляцию соответствующих сегментов лёгкого.

По данным предоперационного комплексного обследования опухоль в трахее определялась у 6 радикально оперированных больных, в главном бронхе – у 19, промежуточном, долевым и сегментарном у 65 (Таблица 5, 6).

Из **6** больных **первой группы** у 4 пациентов опухоли локализовались в шейном и грудном отделе трахеи, все они имели атипичную форму карциноида. Им были выполнены: изолированная окончатая резекция и реконструкция трахеи и

подскладочного отдела гортани (у 1), изолированная фигурная резекция и реконструкция шейного отдела трахеи (у 1), изолированные циркулярные резекции грудного отдела трахеи с наложением межтрахеальных анастомозов (у 2).

Таблица 6. Изолированные циркулярные, клиновидные, окончатые или фигурные радикальные резекции трахеи и бронхов при центральном карциноиде с полным сохранением функционирующей ткани обоих лёгких

Изолированные реконструктивно-пластические операции на трахее и бронхах	Количество	П/о осложнения	П/о летальность
Циркулярная резекция трахеи, её бифуркации с межтрахеальным, трахеобронхиальным или трахео-гортанным анастомозом	3	0	0
Клиновидная, окончатая или фигурная резекция трахеи и её бифуркации, трахеи и гортани с реконструкцией	4	0	0
Циркулярная резекция главного бронха и его развилки с полибронхиальным анастомозом	2	1	0
Циркулярная резекция главного, верхнедолевого, среднедолевого, промежуточного и нижнедолевого бронха справа с полибронхиальным анастомозом	3	1	0
Клиновидная и фигурная резекция главного, главного и долевого бронха с реконструкцией	6	0	0
И Т О Г О	18	2 (11,1%)	0

Наиболее сложные реконструктивные операции были выполнены при циркулярной и фигурной резекции бифуркационного отдела трахеи у 2 больных с типичными карциноидами: у одного больного опухоль локализовалась в области заднего треугольника бифуркации трахеи, ему была выполнена изолированная фигурная резекция бифуркации трахеи с формированием соответствующего фигурного трахео-бронхиального анастомоза. У второй больной проведена уникальная операция – по методу Barclay R. et al. (1957 г.) [101], которая заключалась в изолированной циркулярной резекции бифуркации и надбифуркационного отдела трахеи с последующей реконструкцией наложением анастомоза между правым главным бронхом и грудным отделом трахеи конец в конец и анастомоза между левым главным бронхом и окном в правом главном конце в бок, что позволило сохранить функцию обоих лёгких.

У **19** больных **второй группы** карциноидные опухоли определялись в виде экзофита в главном бронхе и перекрывали его просвет в разной степени, затрудняя определение локализации основания (ножки) опухоли. Применение интраоперационной диагностической бронхотомии позволила установить, что у 6 больных опухоль исходила из стенки главного бронха. Всем им удалось выполнить изолированные резекции главного бронха: циркулярную (у 2), фигурную (у 3) и широкую клиновидную (у 1) с реконструкцией, что позволило сохранить функцию обоих лёгких. В 12 других наблюдениях интраоперационная бронхотомия позволила установить, что основание (ножка) опухоли исходила из долевого, промежуточного или сегментарного бронха, а экзофитная её часть без инфильтрации стенок бронха достигала и определялась в главном бронхе. Им были выполнены органосохраняющие операции: изолированная фигурная резекция долевого и главного бронха с реконструкцией и полным сохранением функции обоих лёгких (у 2), лобэктомии с циркулярной (у 5) и клиновидной (у 3) резекцией бронхов, бисегментэктомия с фигурной резекцией и пластикой бронхов (у 1). Больному этой группы, которому до операции после биопсии опухоли ставился диагноз немелкоклеточного рака легкого, была запланирована и выполнена пневмонэктомия. Диагноз карциноида был поставлен при плановом морфологическом исследовании удаленного легкого. У одной больной основание опухоли находилось в промежуточном бронхе, однако карциноид имел смешанную форму роста и инфильтрировал стенку бронха до развилки главного бронха, заполняя экзофитной частью его просвет. Больной выполнена стандартная пневмонэктомия с удалением трахеального бронха.

Третью группу составили остальные 65 больных, большая часть которых имели типичную карциноидную опухоль и у которых при МСКТ ОГК, ВТБС и интраоперационной диагностической бронхотомии была установлена точная локализация основания опухоли в бронхах 2-го и 3-го порядка. Опухоли имели преимущественно экзофитную форму роста в центральном направлении, но не достигали уровня главного бронха, что позволило выполнить органосохраняющие реконструктивные операции с резекцией и пластикой бронхов у 46 (70,8%) из них:

изолированные циркулярные резекции промежуточного, среднедолевого, нижнедолевого и 6-го сегментарного бронхов с формированием полибронхиального анастомоза и сохранением функции всего легкого - у 3 больных. У 1 больной удалось сохранить функцию обоих лёгких клиновидной резекцией промежуточного и верхнедолевого бронха с формированием полибронхиального анастомоза. Из остальных больных в 42 (68,9%) наблюдениях радикальные реконструктивные органосохраняющие лоб-, билобэктомии и сегментэктомии были выполнены в сочетании с циркулярной или клиновидной резекцией и пластикой бронхов. У оставшихся 19 больных радикальность хирургического лечения достигалась применением стандартных резекций лёгкого: лоб- и билобэктомий – у 18 и пневмонэктомия у 1 больного (Таблица 7).

Таблица 7 - Радикальные органосохраняющие операции с резекцией и реконструкцией трахеи и бронхов в сочетании с резекцией легкого

Реконструктивно- пластические операции в сочетании с резекцией лёгких	Всего	П/о осложнения	П/о летальность
Семент-, бисегментэктомия с клиновидной и фигурной резекцией бронхов	4	0	0
Лоб-, билобэктомия с циркулярной резекцией бронхов	6	0	0
Лоб-, билобэктомия с клиновидной резекцией бронхов	41	1	0
Пневмонэктомия с клиновидной резекцией бифуркации трахеи*	1	0	0
И Т О Г О	52*	1 (1,9%)	0

2.4 Методика выполнения интраоперационного уточнения локализации основания (ножки) опухоли при центральных карциноидах

Для проведения адекватного хирургического лечения у больных с центральными карциноидами, в обязательном порядке, в дополнение к основным методам диагностики проводили интраоперационную трахеотомию или бронхотомию с целью установления локализации основания опухоли и выбора оптимального варианта радикального хирургического лечения.

Интраоперационная бронхотомия или трахеотомия – элемент оперативного вмешательства на бронхе, заключающийся в рассечении бронхиальной стенки.

В зависимости от локализации опухоли в трахее и бронхах использовались следующие доступы к поражённому опухолью органу: цервикотомия, стернотомия, боковая и задне-боковая торакотомия, задняя торакотомия, редко – сочетание двух доступов.

Выявление верхнего полюса экзофитной части опухоли в главном, промежуточном или сегментарном бронхе не означает, что основание (ножка) опухоли обязательно находится на этом же уровне. В связи с этим для уточнения истинной локализации основания опухоли интраоперационно производили бронхотомию или трахеотомию.

После выделения поражённой трахеи или бронха производили вскрытие его просвета, чаще у нижнего полюса пальпируемой опухоли (Рисунок 14).

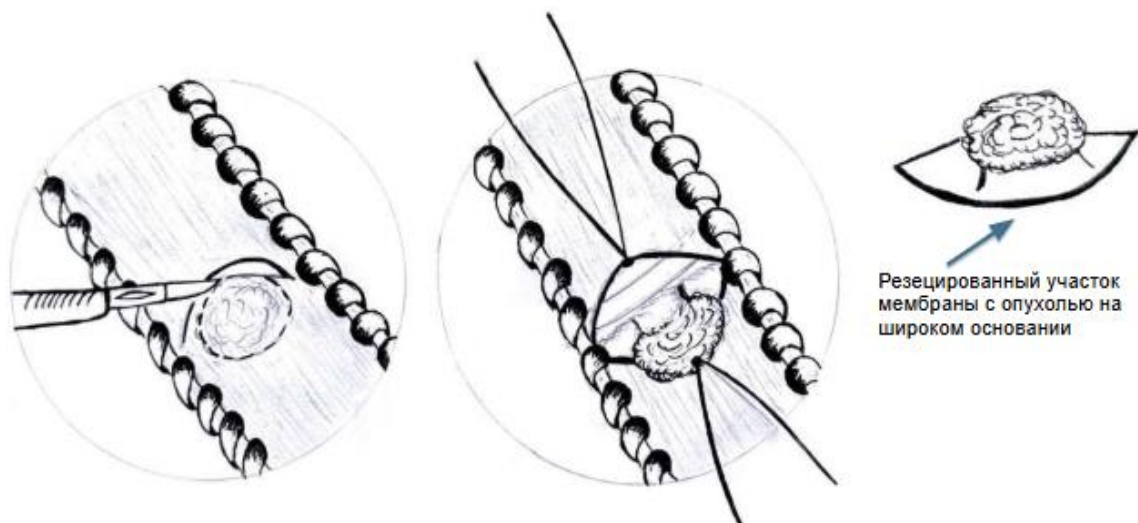


Рисунок 14 - Методика выполнения трахео- или бронхотомии

Направление бронхотомического разреза выбиралось с возможностью его использования при резекции и реконструкции бронха или трахеи. Чаще всего рассекалась задняя стенка бронха, передняя или боковая стенка трахеи поперечным или косым разрезом. Края рассечённой трахеи или бронха брались на держалки и после осмотра опухоли по возможности вывихивали ее в операционную рану, затем определялась линия резекции, объём и вариант резекции и реконструкции трахео-бронхиального дерева. Целостность дыхательных путей восстанавливалась наложением узловых рассасывающихся викриловых швов (3-0). Линия шва

укреплялась подшиванием к ней медиастинального плевро-клетчаточного лоскута на сосудистой ножке.

2.4 Патоморфологическое исследование при предоперационном обследовании и после хирургического удаления опухоли

Взятие материала для цитологического и гистологического исследований выполнялась несколькими способами: 1) с помощью биопсийных щипцов при бронхоскопии у больных с центральным карциноидом при ВТБС (Рисунок 15 а); 2) с помощью щетки-скарификатора (браш-биопсия) при ВТБС (Рисунок 15 б) или при помощи трансторакальной биопсии под МСКТ контролем, при помощи флюороскопической установки FlexScan S1934 для компьютерного томографа «Optima CT 660» или ЭОП у больных с периферическим карциноидом (Рисунок 16 а, б, в).



Рисунок 15 - Общий вид инструментария для забора диагностического материала:
а – биопсийные щипцы для взятия гистолгического материала под визуальным контролем;
б – щетка-скарификатора для взятия браш-биопсии

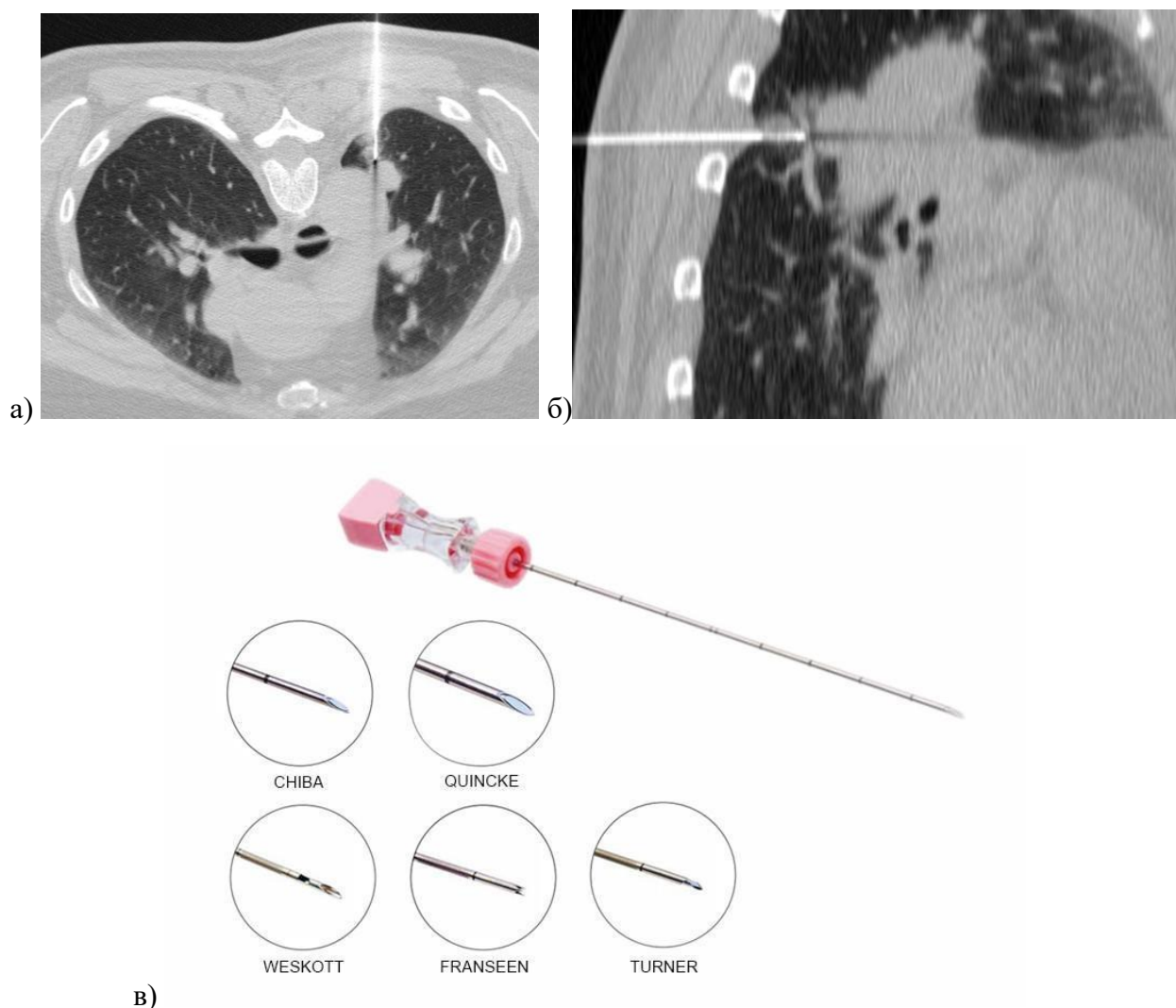


Рисунок 16 - Трансторакальная биопсия под МСКТ контролем у больного с периферическим раком легкого: а – аксиальный срез; б – сагитальный срез; в – иглы для проведения трансторакальной биопсии

Биопсионный материал помещался в одноразовый маркированный контейнер, а в случае браш-биопсии или трансторакальной биопсии – на предметное стекло и отправлялся на цитологическое и гистологическое исследование. Средняя продолжительность исследования составляла 20–40 мин. Осложнений зафиксировано не было.

Всем пациентам проводилось патоморфологическое исследование операционного материала с выполнением гистологического и/или ИГХ исследования в ФГБУ «РНЦРР» МЗ России. При макро- и микроскопическом исследовании оценивалась морфологическая структура и степень местного распространения первичной опухоли (классификация TNM, 8-е издание, 2017 год), а также края резекции и пораженность регионарных лимфатических узлов после

хирургического лечения (Рисунок 17). Морфологическое исследование фрагментов ткани опухоли, фиксированных 10% забуференным формалином, включало в себя микроскопическое исследование серийных срезов, окрашенных рутинным способом (гематоксилин-эозин). Для гистологического исследования материала использовали традиционный метод парафиновой заливки. Проводка материала осуществлялась в гистологическом процессоре карусельного типа «Leica TP 1020». Степень дифференцировки опухолей проведена путем сопоставления опухолевых клеток с неопухолевыми.

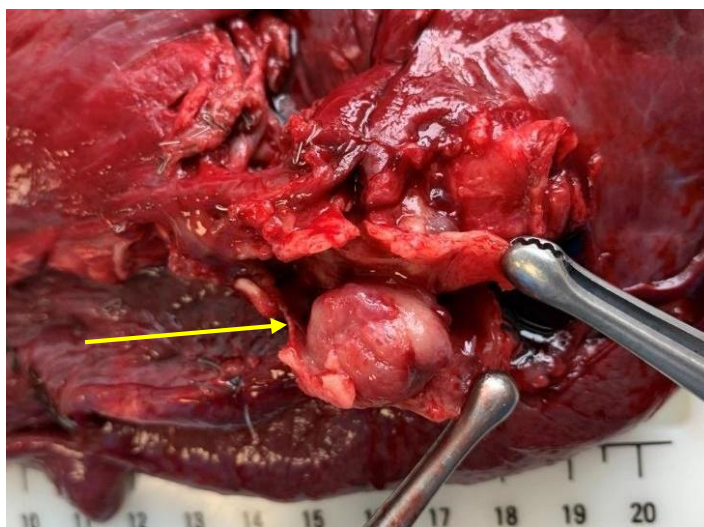


Рисунок 17 - Макропрепарат - типичный карциноид верхнедолевого бронха

С целью дифференциальной диагностики нейроэндокринной природы и оценки степени злокачественности опухоли применялось ИГХ исследование. Иммуногистохимическое исследование осуществляли на срезах с парафиновых блоков. Серийные срезы толщиной 3-4 мкм наносили на стекла с адгезивным покрытием (Leica BOND Plus Slides). Предварительную температурную демаскировку антигенов производили согласно инструкциям к антителам с помощью автоклава фирмы «SHELLAB». Процесс иммуногистохимического окрашивания производили в иммуногистостейнере Leica BOND MAX. Использовали следующий набор маркеров: Ki-67 (клон MIB-1), Cytokeratin AE1/AE3, Cytokeratin 7, Cytokeratin 18, Thyroid Transcription Factor, Synaptophysin, Chromogranin A, CD56, (производство фирмы «DAKO»), а с целью дифференциальной диагностики с другими опухолями - дополнительные антитела

(СК7, СК20, AE1/3, \$100, VIMENTIN и др.). Степень злокачественности НЭО оценивали на основании показателя индекса пролиферативной активности Ki-67, расчет которого проводился в опухолевых клетках с наибольшей пролиферативной активностью в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 года [1].

2.5 Методы статистического анализа

Собранные первичные данные пациентов в ходе выполняемого исследования вносились в базу в виде таблиц-файлов в Microsoft Office Excel и Word 2010. Анализ и статистическая обработка полученных результатов проводились с использованием программного обеспечения «Statistica» версии 10 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Office Excel 2010. Диаграммы построены при помощи программы Microsoft Office Excel. Результаты 5-летней общей и безрецидивной выживаемости, а также анализ и построение кривых выживаемости осуществлялись по методу Kaplan-Meier с построением графиков, отражающих функцию вероятности дожития или наступления летального исхода в исследуемый временной промежуток. Точный тест Фишера, t-критерий Стьюдента и Хи квадрат Пирсона применялись для сравнения значений в двух выборках. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Также был осуществлен расчет чувствительности для каждого изучаемого метода диагностики.

Отдаленные результаты оценены у 60 (66,7%) больных с центральным и у 14 (77,8%) с периферическим карциноидом путем сбора информации при амбулаторном посещении и контрольного обследования больного, по телефону, почтовым письмам в ответ на разосланные почтовые запросы РНЦРР, электронной почте.

2.6 Динамический контроль и функциональные исследования

При контрольном обследовании для выявления возможного прогрессирования опухоли – местного рецидивирования и/или отдаленного метастазирования, проводили МСКТ ОГК с контрастированием, видеотрахеобронхоскопию, изучение

функции внешнего дыхания. С целью определения состояния функции внешнего дыхания пациентов до и после хирургического лечения, стандартных и реконструктивных операций, исследовали неспровоцированные дыхательные объемы и потоки (спирометрия) и перфузионную пневмосцинтиграфию с использованием радиофармпрепарата - ^{99m}Tc -Макротех.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КАРЦИНОИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТРАХЕО-БРОНХОЛЁГОЧНОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Сравнительный анализ диагностических методов исследования

Карциноидные опухоли имеют выраженную сеть кровеносных сосудов, поэтому легко кровоточат при бронхоскопии во время контакта с эндоскопическими инструментами, а также при биопсии, что затрудняет установить точную локализацию основания (ножки) опухоли и соответственно выбрать оптимальный вариант радикального хирургического лечения, установить возможность выполнения органосохраняющей резекции трахеи, бронхов и/или лёгкого. При компьютерной томографии визуализацию нарушает экзофитный рост опухоли по бронху и наличие ателектаза. На нашем клиническом материале, у больных, которым проводилась МСКТ ОГК, видеотрахеобронхоскопия и интраоперационная бронхотомия, проведен сравнительный анализ эффективности этих методов исследования в определении истинной локализации основания (ножки) опухоли.

Из 90 радикально прооперированных больных с центральным карциноидом трахео-бронхолегочной системы удалось обнаружить и проанализировать 43 протокола МСКТ ОГК, 45 протоколов ВТБС и 78 протоколов интраоперационной диагностической бронхотомии, а также протоколы проведенных операций и макроскопического и микроскопического гистологического исследования послеоперационного материал. Результаты патоморфологического исследования операционного материала брались за достоверный результат.

При анализе было установлено, что локализация основания (ножки) опухоли при МСКТ ОГК была правильно определена у 26 (60,5%) больных, не была определена – у 10 (23,2%) и была определена неточно или предположительно – у 7 (16,3%) больных (Таблица 8). Чувствительность метода составила 72,2%.

При изучении протоколов ВТБС у 45 больных было установлено, что локализация основания опухоли (ножки) была правильно определена у 34 (75,6%)

больных, не установлена – у 7 (15,5%) и установлена неточно или предположительно – у 4 (8,9%) пациентов. Чувствительность метода составила 82,9%. Специфичность методов не оценивалась из-за отсутствия истинно отрицательных результатов. Статистически значимых отличий по определению локализации основания опухоли при МСКТ и ВТБС нет ($p=0.306$), однако ВТБС показывает тенденцию к более высокой чувствительности.

Таблица 8 - Сравнение эффективности диагностических методов для определения локализации основания опухоли при центральном карциноиде

Диагностический метод	Правильно определена локал. ножки опухоли	Не удалось определить локал. ножки опухоли	Неточно определена локал. ножки опухоли	Всего	Чувствительность метода
МСКТ органов грудной клетки	26 (60,5%)	10 (23,2%)	7 (16,3%)	43	72,2%
ВТБС	34 (75,6%)	7 (15,5%)	4 (8,9%)	45	82,9%

При интраоперационной бронхотомии локализация основания опухоли была правильно установлена у всех 78 исследуемых больных и совпала с данными патологоанатомического исследования операционного материала. Чувствительность метода составила 100%.

Трудности в установлении локализации основания опухоли при МСКТ и ВТБС возникали при высокой контактной кровоточивости и больших размерах опухоли от 1,5 см и более, при расположении основания опухоли в сегментарном бронхе или на их развилке, а также при наличии ателектаза лёгкого.

3.2 Непосредственные результаты хирургического лечения центральных карциноидных опухолей трахео-бронхолегочной системы. Модель различных видов реконструктивных операций на трахее и бронхах.

Разнообразие вариантов реконструкций трахеобронхиального дерева после резекции диктуется локализацией опухоли, анатомо-топографическими особенностями дыхательных путей, объемом операции, протяженностью резекции трахеи и главных бронхов.

Радикальное хирургическое лечение проведено 108 больным карциноидом трахео-бронхолёгочной системы: при центральной опухоли – у 90 (83,3%) пациентов и при периферическом – у 18 (16,7%).

С практической точки зрения центральные карциноидные опухоли разделены на 3 группы.

Первую группу составили 6 радикально прооперированных больных, у которых по данным предоперационного комплексного обследования опухоли исходили из стенки трахеи или ее бифуркации.

У двух больных опухоль располагалась в шейном отделе трахеи. Одному из них под эндотрахеальным наркозом, шейным доступом удалось выполнить фигурную резекцию задней мембранозной стенки трахеи на уровне 1-го и 2-го хрящевых полуколец (клиническое наблюдение №1). Дефект в стенке трахеи ушит в поперечном направлении узловыми атравматическими викриловыми швами. У другого больного несмотря на то, что опухоль распространялась на подскладочный отдел гортани, удалось выполнить окончательную резекцию передней и боковой стенки шейного отдела трахеи с резекцией подскладочного отдела гортани с последующим наложением поперечного трахео-гортанного полуанастомоза.

Клиническое наблюдение №1

Больной М., 75 лет обратился в ФГБУ «РНЦРР» МЗ России 31.01.2020 г. с жалобами на сухой, раздражающий кашель, периодическое кровохарканье. Кашель больного периодически беспокоил в течение 1 года, в декабре 2019 внезапно развилось кровохарканье, и он был экстренно госпитализирован в ЦРБ по месту жительства. Больному проведена гемостатическая терапия, через 3 дня кровохарканье прекратилось. В январе 2020 г. при МСКТ органов грудной клетки и ВТБС выявлено образование в просвете левого главного бронха по задне-медиальной стенке выступающее в просвет. При ВТБС также было обнаружено второе экзофитное опухолевое образование по задней мембранозной стенке в верхней трети трахеи. Произведена биопсия обоих образований, гистологическое исследование которых не позволило исключить наличие мелкоклеточного рака.

Больной был направлен в РНЦРР, где проведен пересмотр МСКТ ОГК, при которой по мембранозной стенке верхней трети трахеи (уровень Th1), выявлено образование размером 6×7 мм, без утолщения стенки трахеи, невысокой плотности, около 5 ед. НУ. По медиальной стенке левого главного бронха, сразу под бифуркацией трахеи выявлено образование 16×16 мм, плотностью около 20 ед. НУ, частично с распространением на прилежащие отделы передней и нижней стенок с их утолщением, без четкой границы с прилежащей стенкой пищевода (Рисунок 18 а, б, в, г; 19). В средостении определяются лимфатические узлы до 10 мм.

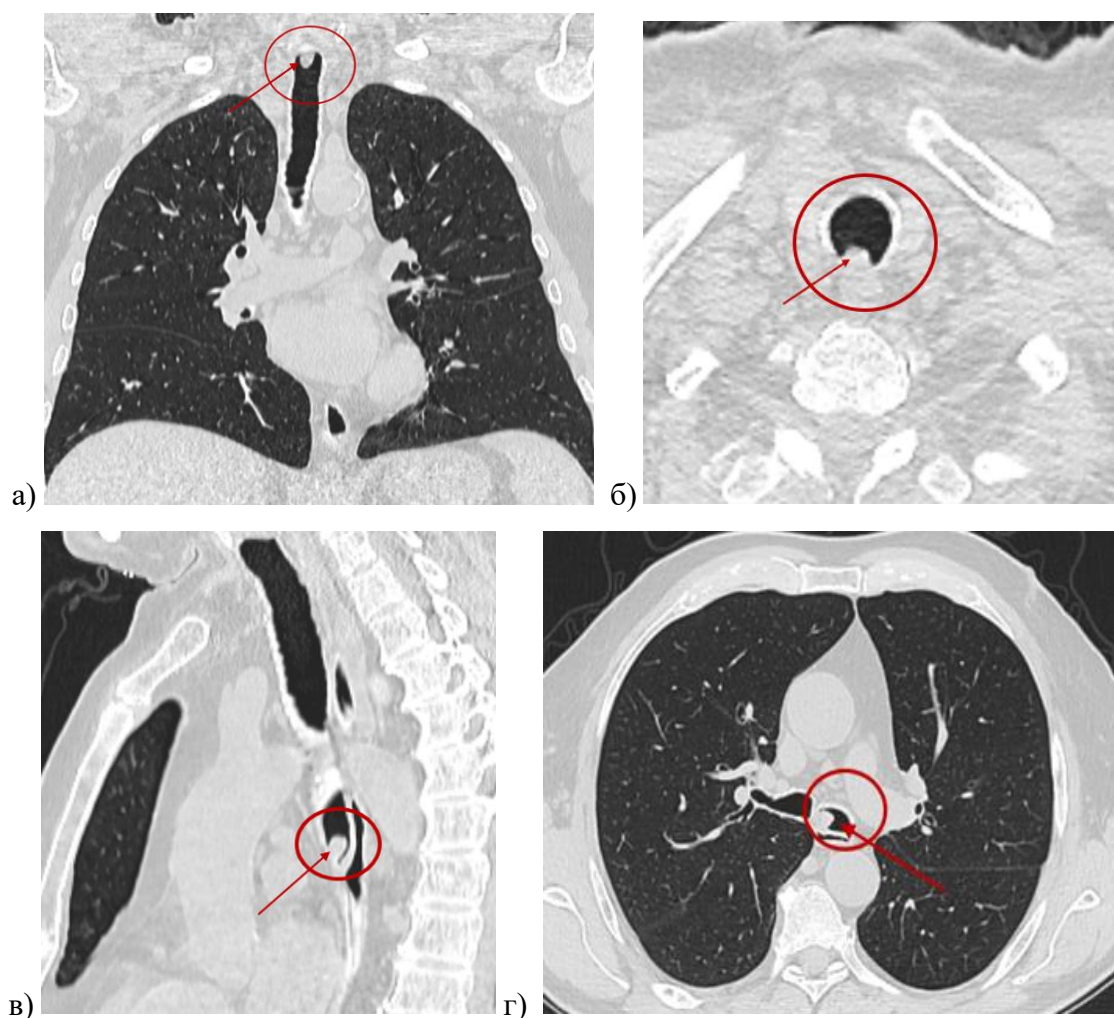


Рисунок 18 - Больной М., 75 лет **МСКТ органов грудной клетки**: а - фронтальный срез, б - аксиальный срез — экзофитное образование 6×7 мм по задней стенке шейного отдела трахеи; в - сагиттальный, г - аксиальный срез — экзофитное образование 16×16 мм по медиальной стенке устья левого главного бронха



Рисунок 19 – 3D моделирование бронхиального дерева до хирургического лечения: в области образования программа распознает как дефект стенки трахеи и бронха

В РНЦРР 11.02.2020 г. проведена повторная ВТБС, при которой сразу ниже подскладочного отдела гортани, на уровне 1–2 хрящевых полуколец трахеи, по задней мембранозной стенке выявлено экзофитное образование с крупнобугристой поверхностью, на широком основании, с выбуханием в трахею на 1/3 просвета. Вторая опухоль определяется в устье левого главного бронха на уровне 1–2 полукольца по задне-медиальной стенке с гладкой поверхностью и наличием выраженной сосудистой сетью, легко кровоточащее при контакте инструментами. Нижележащие отделы левого главного бронха, и бронхи правого легкого не изменены (Рисунок 20 а, б). Произведены биопсии из обоих образований, гистологическое исследование которых выявило типичный карциноид.

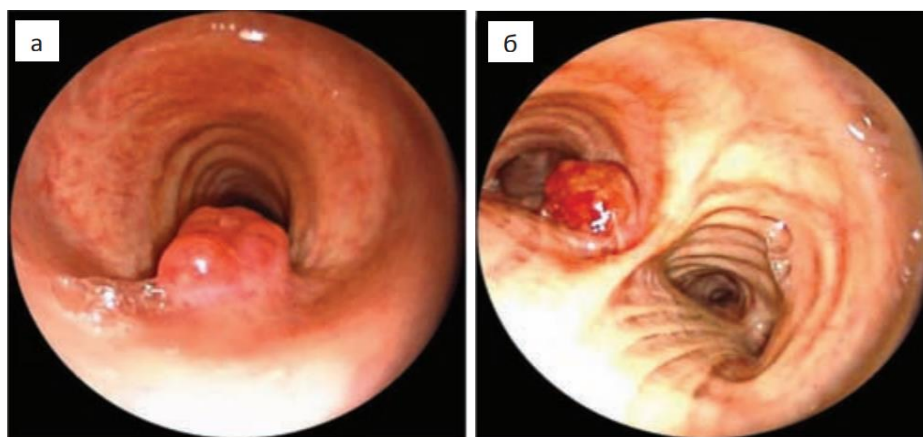


Рисунок 20 - Больной М., 75 лет **Эндофото:** а — экзофитное образование по задней стенке шейного отдела трахеи, с выбуханием на 1/3 просвета; б — экзофитное образование по медиальной стенке левого главного бронха

Дальнейшее обследование данных за регионарное и отдаленное метастазирование опухоли не выявило. Функция внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы без выраженных нарушений. При пневмосцинтиграфии определяется относительное снижение перфузии левого легкого. Решено больному провести хирургическое лечение в 2 этапа — вначале резекцию и удаление карциноида левого главного бронха, учитывая размеры опухоли, а затем — резекцию и удаление опухоли шейного отдела трахеи. Перед началом хирургического лечения больному 25.03.2020 г., учитывая возможность травмирования опухоли в шейном отделе трахеи и отрыв ее при введении интубационной трубки, произведено эндоскопическое лазерное удаление экзофитного компонента опухоли шейного отдела трахеи гольмиевым лазером импульсного типа с частотой повторения импульсов 14 Гц и энергией 0,7 Дж (Рисунок 21 а, б). Средняя мощность выходного излучения 20 Вт.

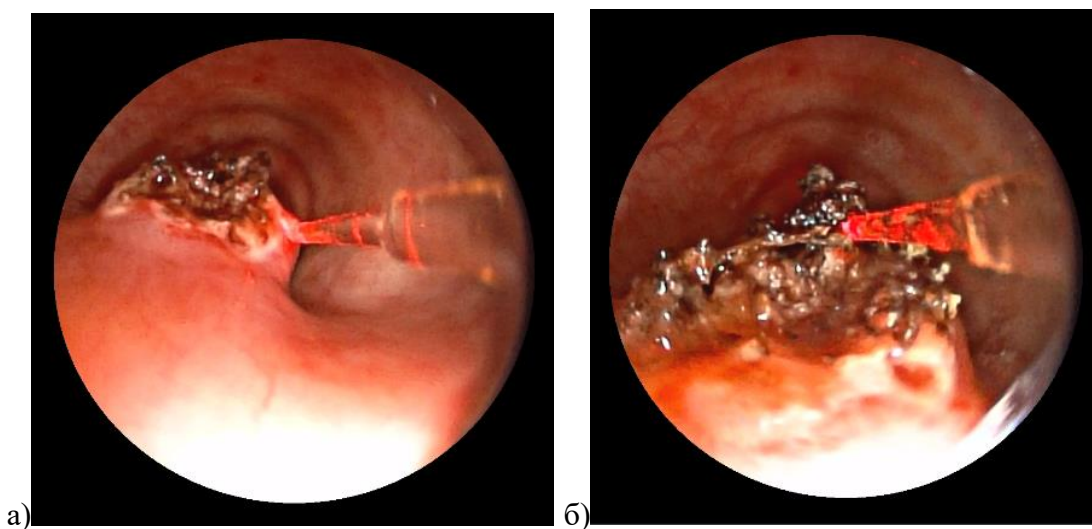


Рисунок 21 - Больной М., 75 лет. **Эндофото:** а, б — карциноид шейного отдела трахеи во время эндобронхального лазерного удаления

Через 3,5 месяца больной повторно госпитализирован в хирургическую клинику РНЦРР. При МСКТ органов грудной клетки в шейном отделе, где ранее произведено лазерное выпаривания, обнаружен рецидив опухоли, в левом главном бронхе без динамики.

При ВТБС также отмечен рецидив карциноидной опухоли шейного отдела трахеи (Рисунок 22). В левом главном бронхе образование не увеличилось в размерах.



Рисунок 22 - Больной М., 75 лет. **Эндоскопия:** карциноид шейного отдела трахеи через 3,5 месяцев после реканализации

21.07.2020 г. проведен первый этап хирургического лечения под эндобронхиальным наркозом, в положении больного на животе, задним доступом по 5-му межреберью справа. После торакотомии, ревизии плевральной полости и мобилизации левого главного бронха произведена вначале диагностическая интраоперационная бронхотомия над пальпируемой опухолью (Рисунок 23), а затем под визуальным контролем произведена фигурная резекция медиальной и задней, мембранозной стенки левого главного бронха вместе с опухолью. По мембранозной стенке в области устья главного бронха образовался достаточно большой дефект и поэтому для уменьшения натяжения швов трахеобронхиального анастомоза в этой области произведено дополнительное клиновидное иссечение прилегающей хрящевой стенки трахеи и левого главного бронха.

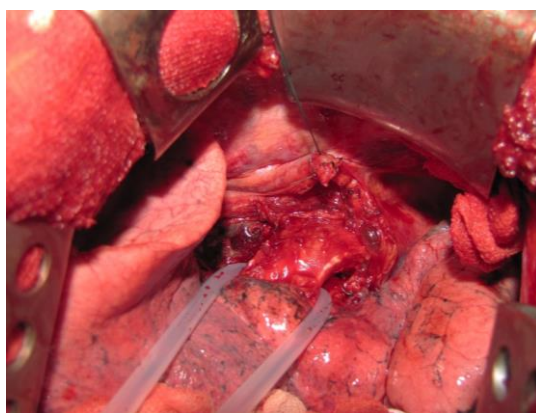


Рисунок 23 - Больной М., 75 лет - операционная рана, пальпируемая опухоль на задней мембранозной стенке левого главного бронха

Образовавшийся дефект ушит узловыми викриловыми (3/0) швами в поперечном направлении вначале с захватом хрящевых полуколец трахеи и левого

главного бронха, а затем после сближения их краёв были наложены узловые швы без значительного натяжения на более мягкую мембранозную стенку трахеи и главного бронха. Анастомоз укрыт плевро-клетчаточным медиастинальным лоскутом на ножке. Послеоперационное течение гладкое.

Патологоанатомическое исследование операционного материала: макроскопически опухолевый узел диаметром 1 см, высотой 0,7 см, а ширина края резекции составляет 3 мм. Микроскопически картина типичного карциноида. Опухоль врастает в слизистую и подслизистую оболочки стенки бронха. Число митозов $1 \text{ mit} \times 10 \text{ HPF}$, некрозов опухоли не обнаружено. В краях резекции опухоль не обнаружена — R0. В удаленных медиастинальных лимфатических узлах метастазы не выявлены.

10.11.2020 г. больному проведен второй этап хирургического лечения: под эндотрахеальным наркозом, шейным доступом произведена интраоперационная трахеотомия, визуализировано образование по задней мембранозной стенки трахеи (Рис. 23а). Произведена фигурная резекция задней мембранозной стенки трахеи на уровне 1-го и 2-го хрящевого полукольца с удалением опухоли. Дефект в стенке трахеи ушит в поперечном направлении узловыми швами викрил 3/0 (Рисунок 24 а, б). Послеоперационное течение гладкое.

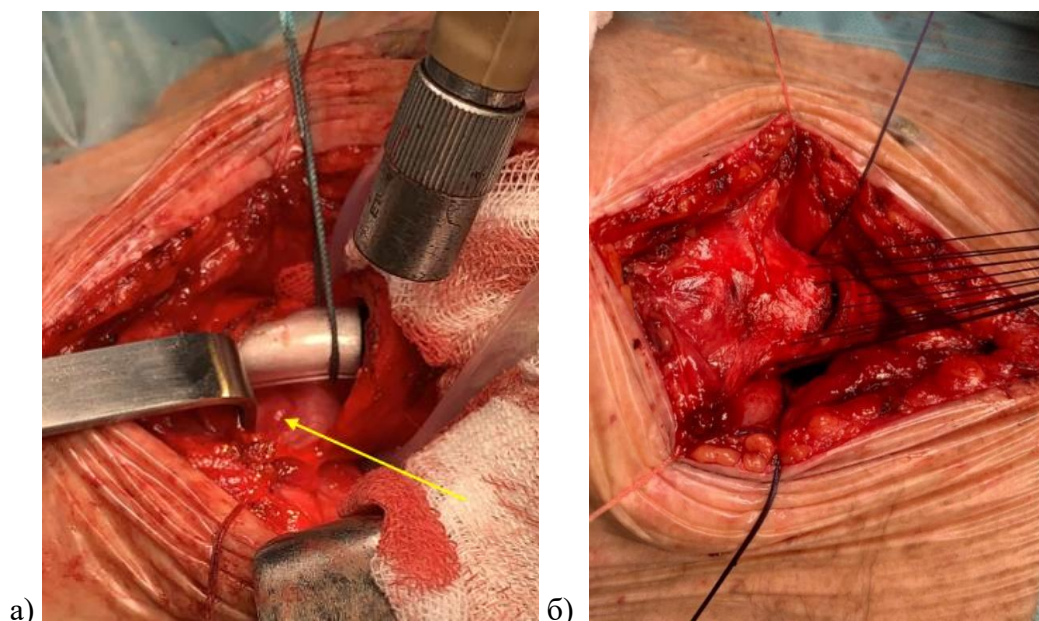


Рисунок 24 - Больной М., 75 лет - операционная рана; а - образование по задней мембранозной стенки трахеи; б - дефект в стенке трахеи ушит в поперечном направлении узловыми атравматическими викриловыми швами

Патологоанатомическое исследование операционного материала:
 макроскопически опухолевый узел размером 0.8 x 0.6 x 0.5 см (Рисунок 25).
 Микроскопически выявлен атипичный карциноид шейного отдела трахеи. Опухоль инфильтрирует слизистую, подслизистую оболочки бронха. Число митозов 4 mit x 10 HPF, некрозы опухоли не обнаружены. В крае резекции опухолевые клетки не выявлены — R0. Ширина края резекции 3 мм. Послеоперационное течение гладкое, швы зажили первичным натяжением.

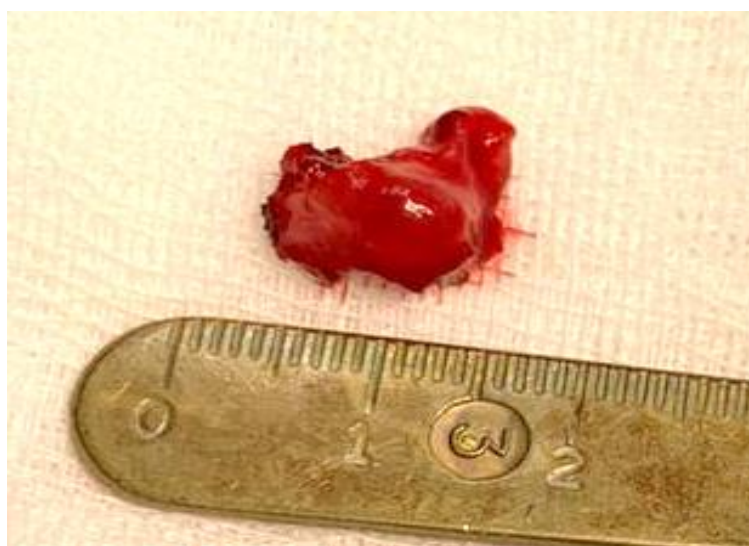


Рисунок 25 - Больной М., 75 лет - макропрепарат удаленного опухолевого узла вместе с участком резецированной мембранозной стенки трахеи

При контрольном осмотре через 2 г. и 9 мес. после хирургического лечения состояние больного удовлетворительное, дыхание свободное, одышки и кашля нет, прогрессирование опухоли не отмечается. При ВТБС от 18.08.2023г.: на границе подскладочного отдела гортани и 1-2 полукольца трахеи нежный белесоватого вида постоперационный рубец по мембранозной стенке, размерами 3x4мм. Слизистая вокруг рубца без признаков инфильтрации. Просвет трахеи свободный, хрящевые полукольца контурированы, межхрящевые промежутки не расширены. В устье ЛГБ фигурного вида шов по медиальной и задней стенкам. Слизистая в области шва и близлежащих структур без признаков опухолевой инфильтрации. (Рисунок 26 а, б). В настоящее время больной жалоб не предъявляет ведёт активный образ жизни.

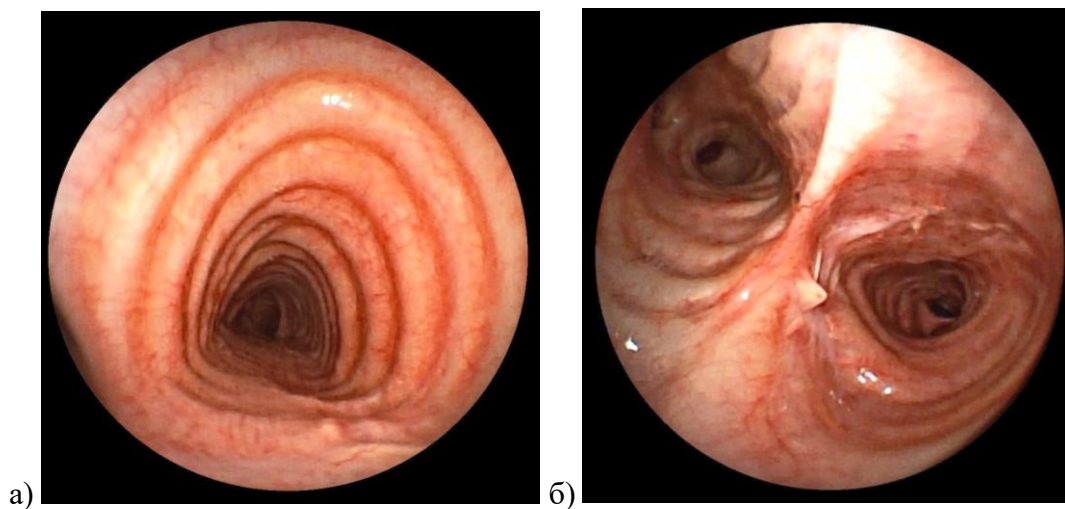


Рисунок 26 - Больной М., 75 лет **Эндофото:** а — шейный отдел после резекции, б — устье левого главного бронха после резекции

При МСКТ ОГК от 26.09.2023: Данных за наличие внутри и экзобронхиальных образований не выявлено (Рис. 27 а, б, в; 28 а, б). Трахея и главные бронхи без признаков рецидива опухоли.

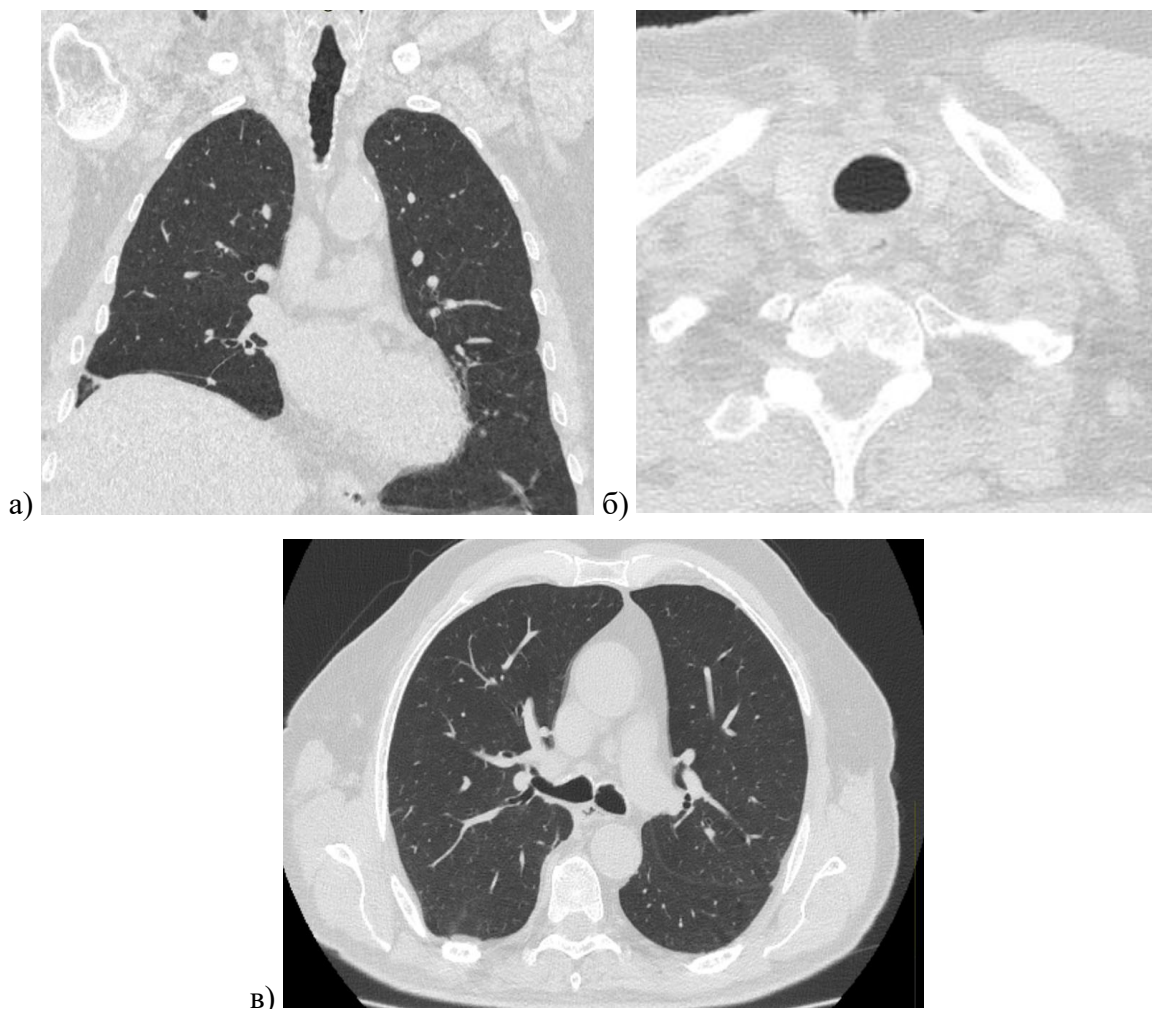


Рисунок 27 - Больной М., 75 лет - **МСКТ органов грудной клетки:** а - фронтальный срез; б - аксиальный срез — шейный отдел после резекции; в - аксиальный срез — устье левого главного бронха после резекции

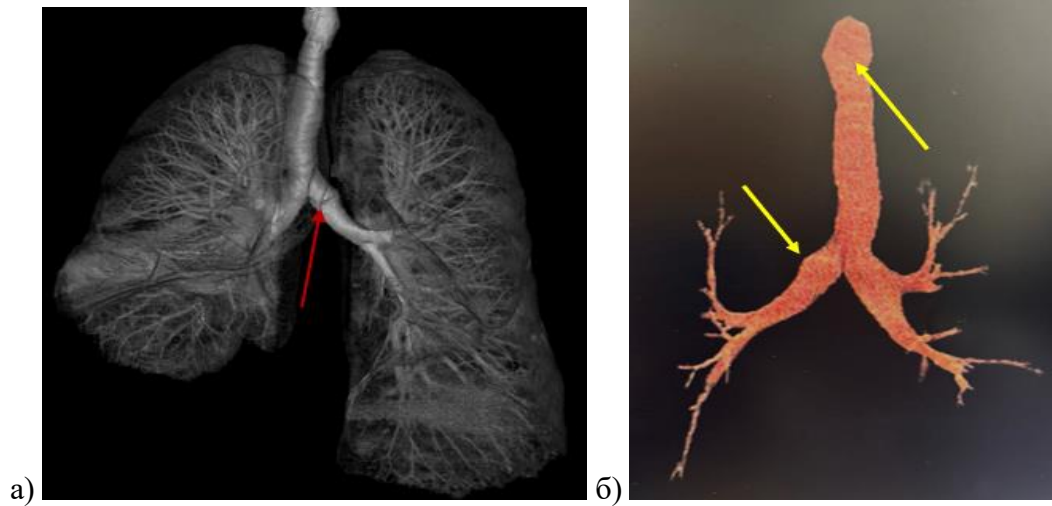


Рисунок 28 – а, б 3Д КТ моделирование (стрелкой указана область реконструкции)

На грудном отделе трахеи двум больным выполнены изолированные циркулярные резекции с реконструкцией и наложением межтрахеального анастомоза конец в конец.

На бифуркации трахеи выполнено также две реконструктивные операции. Одна из операций, выполненных на бифуркации трахеи является наиболее сложной и редко применяемой реконструкцией после обширной резекции бифуркации и надбифуркационного отдела трахеи, которая была предложена Barclay R. et al., в 1957г [103]. Суть операции заключается в следующем: после циркулярной резекции бифуркации и надбифуркационного отдела трахеи целостность трахеобронхиального дерева восстанавливается наложением анастомоза между правым главным бронхом и трахеей конец в конец, а левый главный бронх анастомозируется с окном в правом или промежуточном бронхе конец в бок (Рисунок 29).

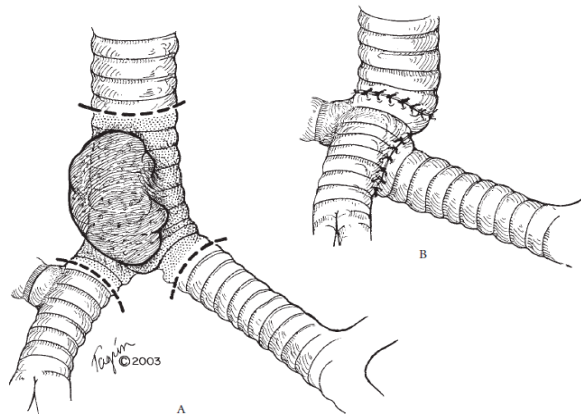


Рисунок 29 - вариант реконструктивно-пластической операции на трахеи по методу Barclay R. et al.(1957г); а – длина резецированной трахеи (пунктирные линии) превышает 4 см; в – поднятый правый главный бронх анастомозируется с трахеей. Затем левый главный бронх анастомозируется с медиальной стенкой промежуточного бронха

При более обширных резекциях бифуркационного и грудного отдела трахеи реконструкцию трахео-бронхиального дерева можно осуществить по разработанному в РНЦРР Харченко В.П. и Чхиквадзе В.Д. 1982г [104] методу резекции и реконструкции бифуркации трахеи, которая заключается в отличие от метода Barclay R. et al. (1957г) [103] в дополнительном удалении здоровой верхней доли правого лёгкого, позволяющий сместить правый главный бронх высоко вверх в средостение и наложить анастомоз с пересечённым грудным отделом трахеи конец в конец без существенного натяжения швов анастомоза. Левый главный бронх анастомозируется с окном в правом главном или промежуточном бронхе конец в бок, по вышеописанной методике (Рисунок 30).

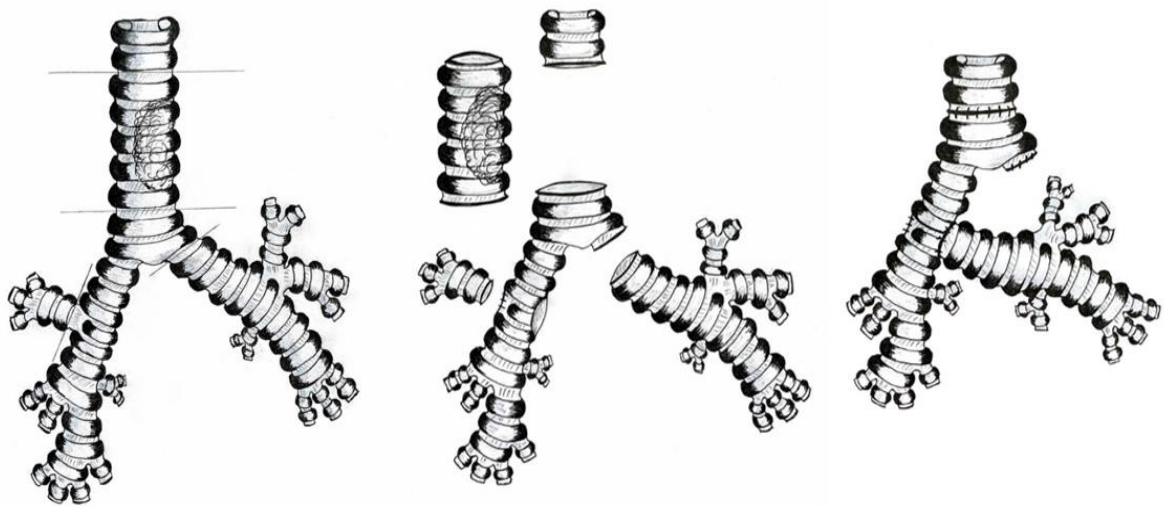


Рисунок 30 - Реконструкция бифуркации трахеи после обширной резекции грудного отдела трахеи с удалением в/д правого легкого, пересечением левого главного бронха, наложением межтрахеального анастомоза и анастомоза между левым главным и промежуточным бронхом правого легкого по методу Харченко В.П. и Чхиквадзе В.Д. (1982г)

При циркулярной резекции бифуркации трахеи меньшей протяжённости реконструкцию производили наложением полианастомоза между сшитыми между собой правым и левым главным бронхом по медиальным стенкам и трахеей конец в конец (Рисунок 31). При циркулярной, клиновидной или фигурной резекции небольших по протяжённости участков трахеи или бронха накладывали межтрахеальный, трахео-бронхиальный, межбронхиальный или трахео-ларингеальный анастомозы.

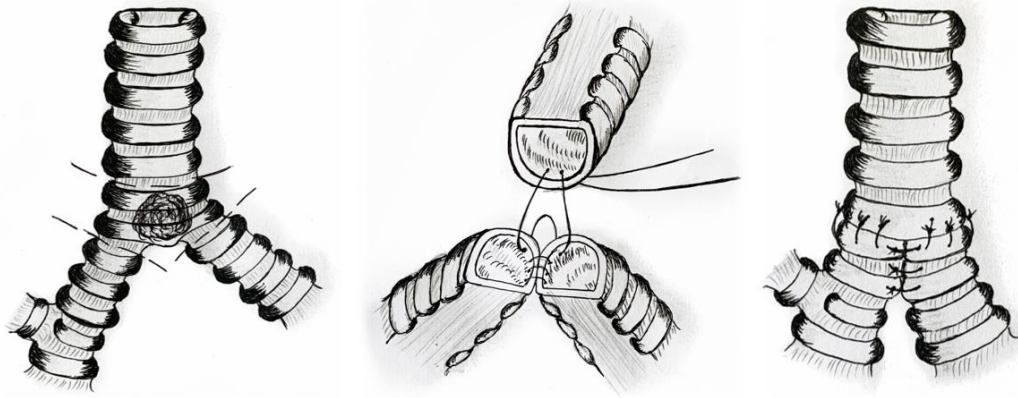


Рисунок 31 - схема операции: Т-образная реконструкция после циркулярной резекции бифуркации трахеи

Другому больному выполнена изолированная фигурная резекция бифуркации трахеи с наложением трахеобронхиального полуанастомоза.

Во второй группе у 19 больных опухоли определялись в виде экзофита в главном бронхе и перекрывали его просвет в разной степени и затрудняли установить локализации основания опухоли. Всем им была проведена интраоперационная бронхотомия, которая помогла установить, что в 6 наблюдениях типичный карциноид исходил из стенки главного бронха на узком основании. Им удалось выполнить изолированные резекции главного бронха: циркулярную (у 2), фигурную (у 3, клиническое наблюдение №2) и клиновидную (у 1) с реконструкцией и сохранением функции обоих лёгкого.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент К., 48 лет, поступил в хирургическую клинику ФГБУ «РНЦРР» МЗ России 26.01.2018 г. с жалобами на одышку, кашель с незначительной мокротой и кровохарканье. Кашель беспокоил больного в течение последних 5 лет с периодическими приступами удушья, иногда с потерей сознания. При стандартной рентгенографии органов грудной клетки патологические изменения в легких не были выявлены, получал лечение с диагнозом хронического бронхита, бронхиальной астмы. За 4 месяца до поступления в клинику у больного появились прожилки крови в мокроте, а через 2 месяца диагностирована двусторонняя пневмония с резким ослаблением дыхания справа. Проведена МСКТ органов грудной клетки, при которой в просвете правого главного бронха выявлено

новообразование, направлен в РНЦРР. При пересмотре МСКТ органов грудной клетки (Рисунок 32 а, б, в, г) в правом главном бронхе на границе с промежуточным бронхом выявлено гипervasкуляризованное образование размерами 25 x 24 мм, широким основанием прилежащее к задней стенке и практически полностью перекрывающий просвет главного бронха (свободной оставалась щель до 2 мм).

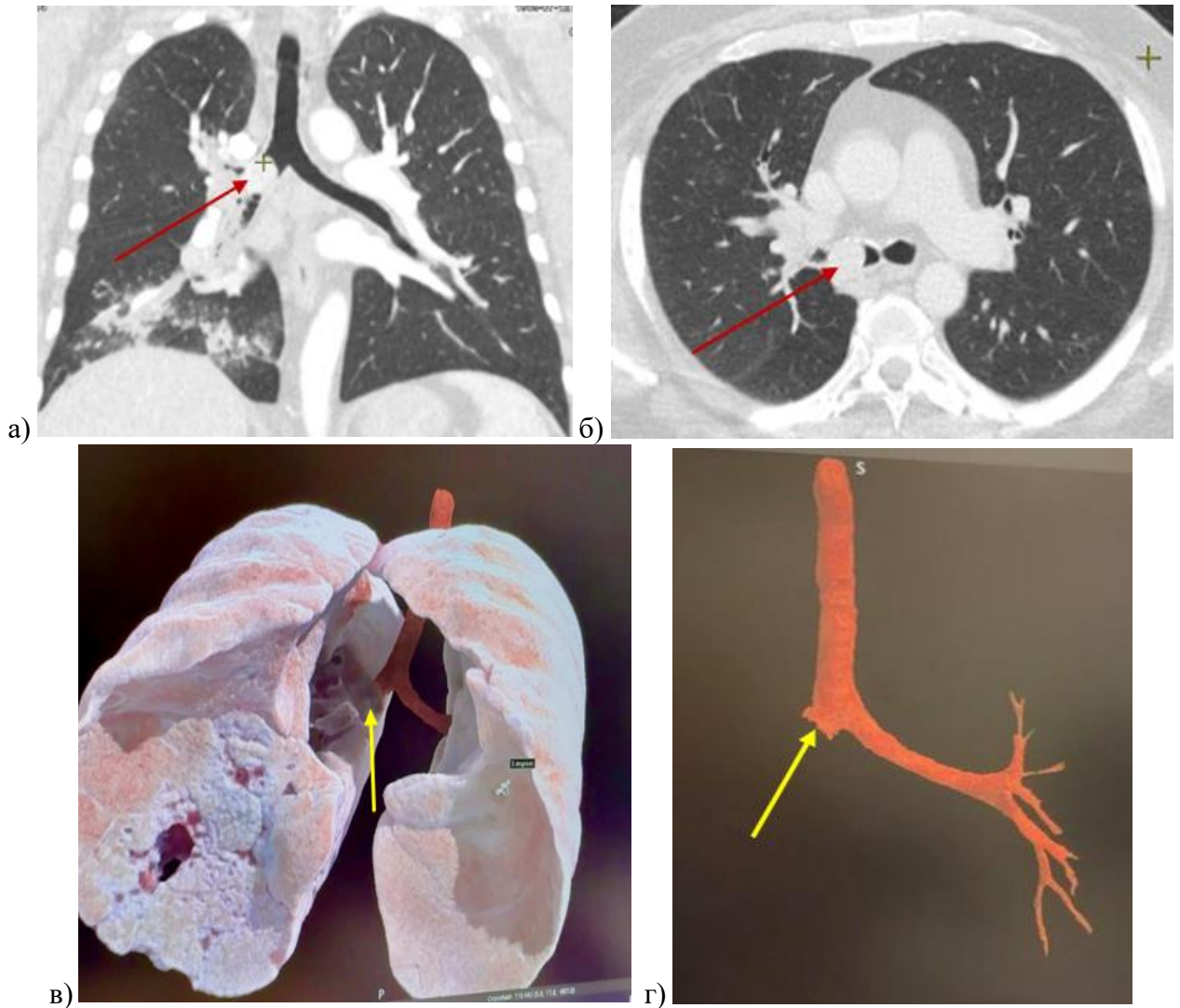


Рисунок 32 - Пациент К., 48 лет - **МСКТ органов грудной клетки**. Центральный карциноид правого главного бронха размером 25x24 мм (образование указано стрелкой): а - фронтальный; б - аксиальный срез; в, г - 3D КТ моделирование бронхиального дерева до хирургического лечения: в области образования программа распознает как дефект стенки бронха с его обрывом

При ВТБС правый главный бронх почти полностью обтурирован бугристой опухолью с участками некроза и сгустками крови на поверхности (Рисунок 33). При биопсии отмечается повышенная кровоточивость.

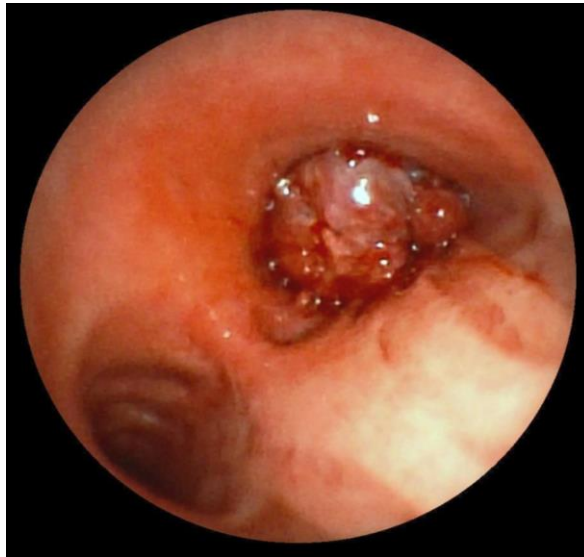


Рисунок 33 - Пациент К., 48 лет - **Эндофото** правого главного бронха с опухолью

Гистологическое исследование полученного материала выявило типичный карциноид. Дальнейшее обследование данных за регионарное и отдаленное метастазирование опухоли не выявило. Функция внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы без выраженных нарушений. При перфузионной сцинтиграфии легких резко снижено накопление РФП справа на всем протяжении легкого.

После проведения противовоспалительного лечения больному 31.01.2018 выполнено хирургическое лечение: боковая торакотомия справа по V межреберью. Мобилизован правый главный бронх. По мембранозной стенке главного бронха в области её деления на верхнедолевой и промежуточный пальпируется опухоль мягкой эластической консистенции до 22 мм в диаметре. Произведена интраоперационная бронхотомия в поперечном направлении над нижним полюсом опухоли по мембранозной и частично по хрящевой стенке у устья верхнедолевого бронха, которая позволила установить, что опухоль исходит из мембранозной стенки на широком основании и практически полностью перекрывает главный и частично промежуточный бронх (Рисунок 34).

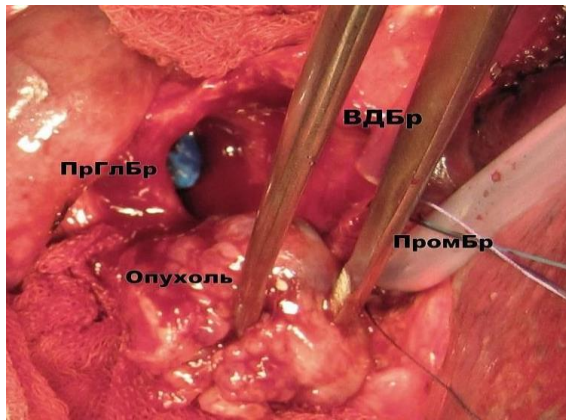


Рисунок 34 - Пациент К., 48 лет - операционная рана; удаление резецированной мембранозной стенки главного бронха с опухолью: ПрГлБр – правый главный бронх, ВДБр – верхнедолевой бронх, ПромБр – промежуточный бронх

Под визуальным контролем, отступив не менее 5 мм от края опухоли, произведена резекция задней, мембранозной стенки главного бронха на уровне его бифуркации с удалением опухоли. Для закрытия, образовавшегося округлого дефект задней, мембранозной стенки бронха значительных размеров были дополнительно иссечены в виде треугольного клина латеральная и медиальная хрящевые стенки главного, промежуточного и частично верхнедолевого бронхов (Рисунок 35). Это позволило узловыми швами стянуть в продольном направлении прочные хрящевые части главного, верхнедолевого и промежуточного бронхов и завершить герметизацию мембранозной стенки главного бронха узловыми швами викрил 3/0 без значительного натяжения (Рисунок 36). Линия швов была укрыта медиастинальным плевро-клетчаточным лоскутом на сосудистой ножке.



Рисунок 35 - Пациент К., 48 лет. Схема операции: Изолированная фигурная резекция мембранозной стенки правого главного бронха с оригинальной реконструкцией при помощи клиновидной резекции боковых хрящевых стенок бронха (по Чхиквадзе): закрытие, образовавшегося округлого дефект задней, мембранозной стенки бронха при помощи дополнительного иссечения латеральной и медиальной хрящевых стенки главного, промежуточного и частично верхнедолевого бронхов в виде клина



Рисунок 36 - узловыми швами в продольном направлении стянуты прочные хрящевые части главного, верхнедолевого и промежуточного бронхов с завершением герметизации мембранозной стенки главного бронха узловыми викриловыми швами без значительного натяжения

Таким образом выполнена уникальная реконструктивно-пластическая операция с полным сохранением всей функции легкого. Методика сближения краёв резецированной мембранозной стенки трахеи и бронхов 03.06.2024 была зарегистрирована как изобретение «Способ пластического закрытия дефекта задней мембранозной стенки трахеи или бронха» RU 2820325 C1, получен патент [105].

Послеоперационный период протекал без осложнений, поступление воздуха по плевральным дренажам не отмечалось, при контрольной ВТБС на 2е сутки – шов герметичный (Рисунок 37).

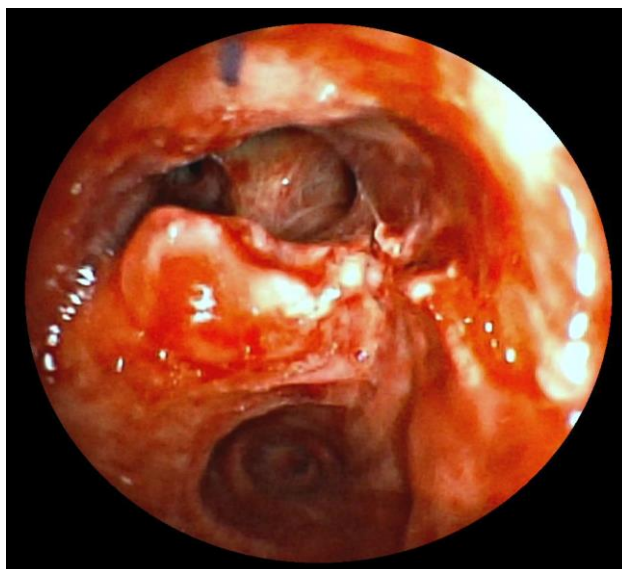


Рисунок 37 - Пациент К., 48 лет - Эндофото: 2е сутки после операции. Устье верхнедолевого бронха овальной формы, с мелким фрагментом инвагинированного хряща, без сужения просвета бронха

Гистологическое исследование операционного материала подтвердило наличие типичного карциноида бронха с прорастанием всех слоёв стенки бронха (Рисунок 38а). Минимальная ширина края резекции 2 мм. Метастазы в 13 удаленных регионарных лимфатических узлах не обнаружены. При ИГХ исследовании индекс Ki67 составил 2% (Рисунок 38б). Дополнительное лечение больному не проводилось. Оба легких при рентгенологическом исследовании расправились до нормальных размеров, без очаговых изменений.

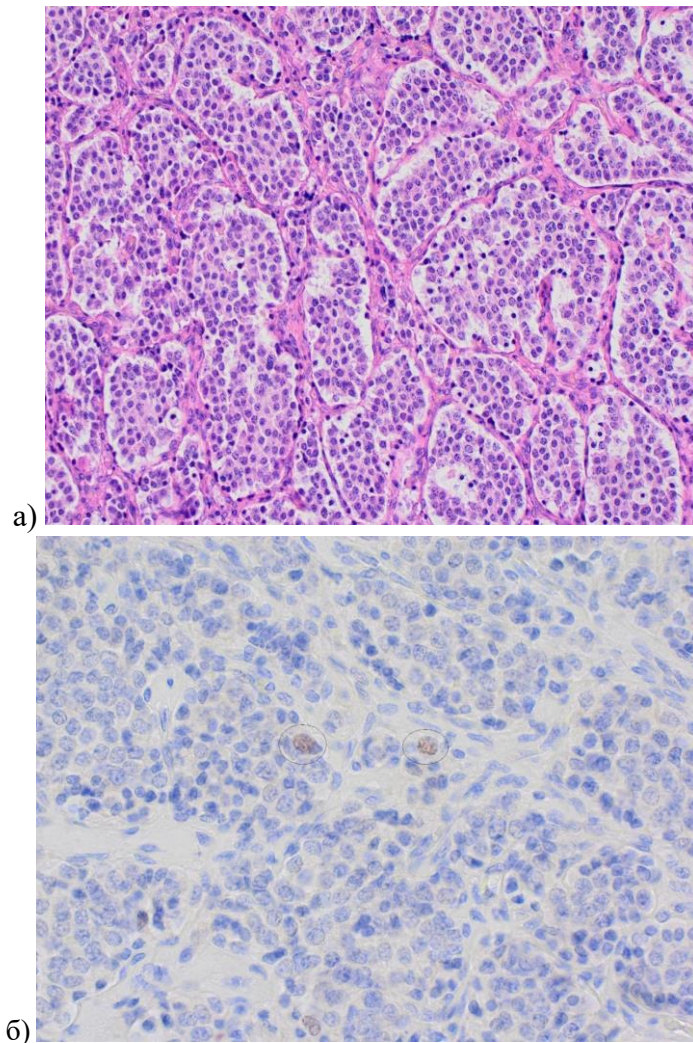


Рисунок 38 - Пациент К., 48 лет - микропрепарат удалённой опухоли: а) типичный карциноид легкого (гематоксилин – эозин x40). Опухоль демонстрирует нейроэндокринную морфологию с органоидным паттерном роста в виде гнезд мономорфных опухолевых клеток. Фигуры митозов, некрозы опухоли не определяются; б) иммуногистохимическое исследование индекса Ki67 – 2%

При контрольной МСКТ органов грудной клетки и ВТБС от июля 2023 г. данных за рецидив и прогрессирование не получено (Рисунок 39 а, б, в, г).

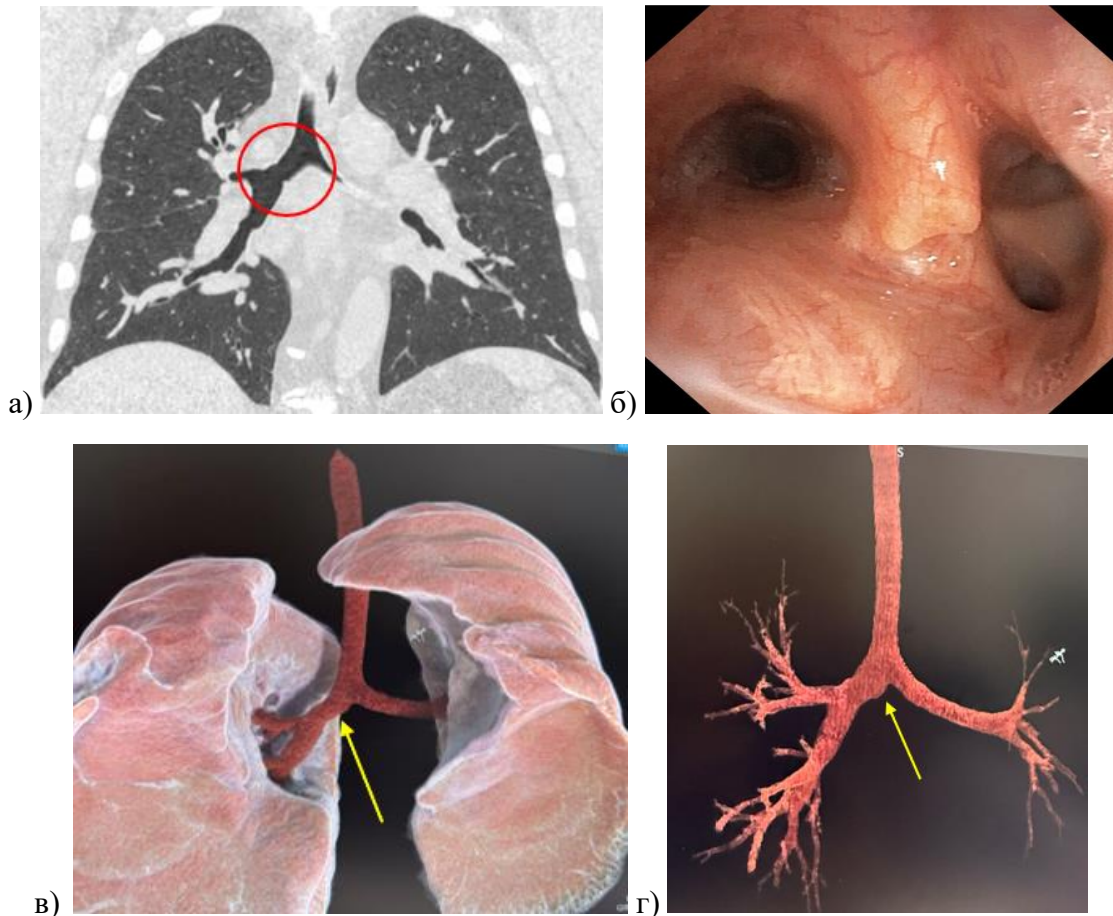


Рисунок 39 - Пациент К., 48 лет - динамический контроль спустя 5 лет после хирургического лечения: а - МСКТ органов грудной клетки, просвет правого главного бронха сохранён (фронтальный срез); б - эндофото правого главного бронха после резекции и реконструкции; в, г - 3D КТ моделирование (стрелкой указана область реконструкции)

Через 5 лет после операции состояние больного удовлетворительное, дыхание свободное, кашля, одышки нет. Больной работает, ведет активный образ жизни. При контрольной перфузионной пневмосцинтиграфии выявлено выравнивание накопления РФП в обеих легких: слева 47%, справа - 53%.

У других 12 больных у которых, на дооперационном этапе опухоль определялась в главном бронхе, но после интраоперационной бронхотомии было установлено, что она исходит из бронхов расположенных дистальнее (ниже) главного бронха на узкой ножке и затем в виде экзофитной опухоли распространяется в краниальном направлении без связи и инфильтрации стенки главного бронха. Им были выполнены органосохраняющие операции: изолированная фигурная резекция долевого и главного бронха с полным сохранением функции легких (у 2), лобэктомии с циркулярной (у 5) и клиновидной (у 3) резекцией бронхов, бисегментэктомия с фигурной резекцией и пластикой

бронхов у 1 (клиническое наблюдение №3). Больному этой группы, которому до операции после биопсии опухоли ставился диагноз немелкоклеточного рака легкого, была запланирована и выполнена пневмонэктомия с клиновидной резекцией (Рисунок 40). Диагноз карциноида был поставлен при плановом морфологическом исследовании удаленного легкого. И у одной больной основание опухоли находилось в промежуточном бронхе, однако карциноид имел смешанную форму роста и инфильтрировал стенку бронха до развилки главного бронха, заполняя экзофитной частью его просвет. Больной выполнена стандартная пневмонэктомия с удалением трахеального бронха.

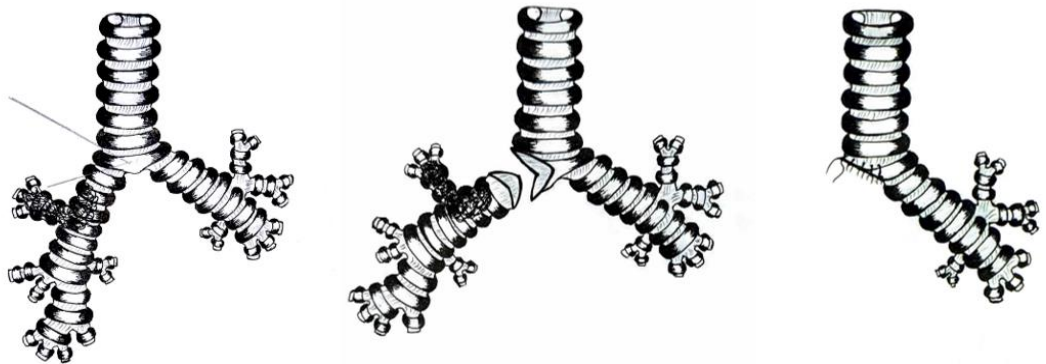


Рисунок 40 - Пневмонэктомия с клиновидной резекцией бифуркации трахеи

Клиническое наблюдение №3

Пациентка Б. 31 года поступила в хирургическую клинику ФГБУ «РНЦРР» МЗ России 19.12.2017 г. с жалобами на затрудненное дыхание, кашель с незначительной мокротой, субфебрильную температуру, боли при глотании в области шеи справа, отдающие в спине (после бронхоскопии). Считает себя больной с января 2016 года, когда была диагностирована верхнедолевая пневмония слева. Проведено противовоспалительное лечение по месту жительства с положительным эффектом. При контрольном рентгенологическом исследовании пневмония не определялась, со слов больной ей было сказано, что остались "спайки". В июле 2017 года у больной появились боли в левой половине грудной клетки, субфебрильная температура, затрудненное дыхание. Рентгенологическое исследование выявил рецидив пневмонии в в/д левого легкого, после лечения состояние больной улучшилось, однако остались сухие хрипы в левом легком.

12.11.2017 г. проведена МСКТ органов грудной клетки, при которой в области деления левого главного бронха на верхнедолевой и нижнедолевой по задне-нижней стенке выявлено "полное мягкотканное" образование размером 11 x 15,5 x 8 мм с незначительным обызвествлением по переднему контуру, субсегментарный фиброателектаз в/д левого легкого (Рисунок 41 а, б, в, г).

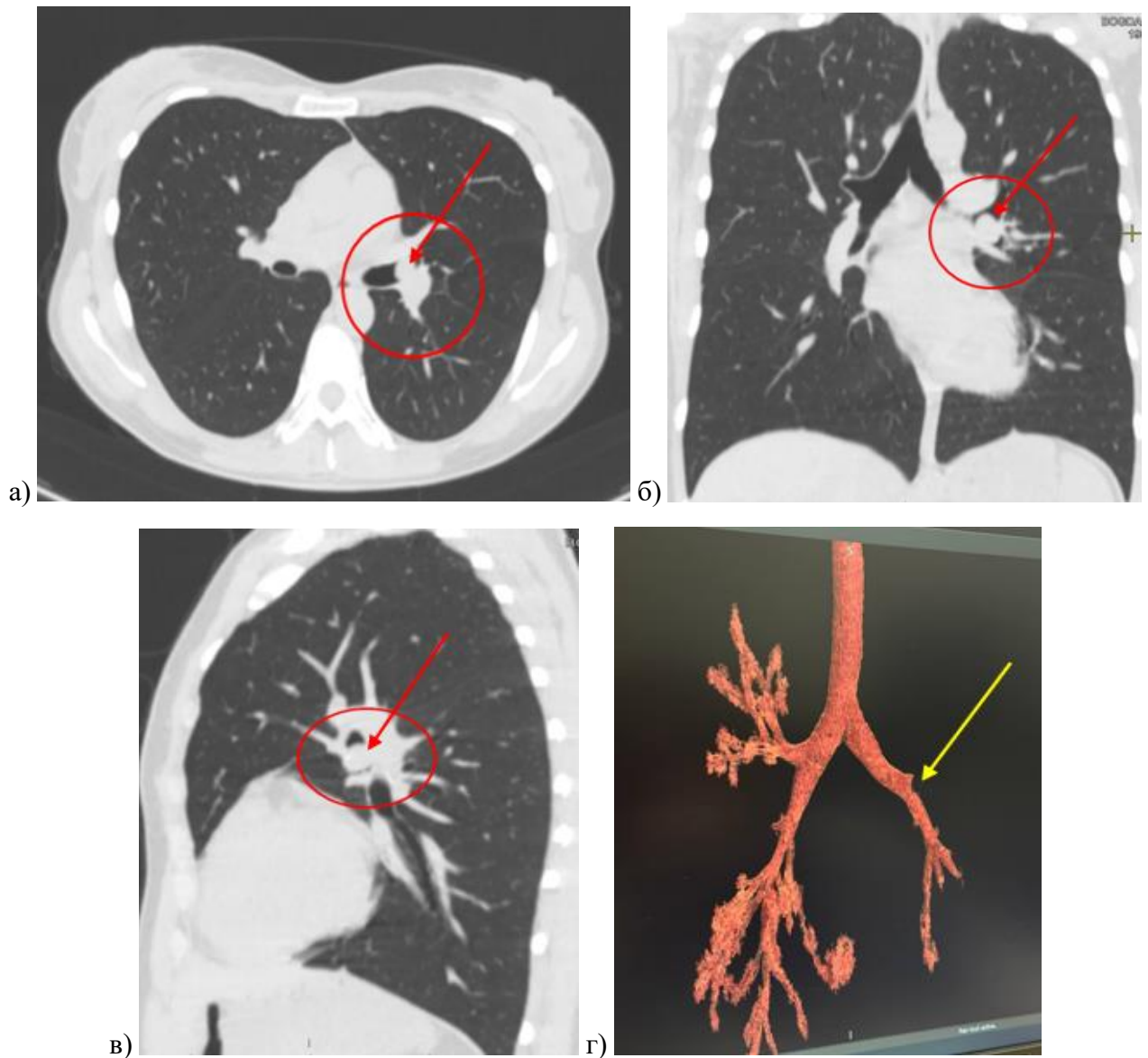


Рисунок 41 - Пациентка Б. 31 года - **МСКТ органов грудной клетки**. Центральный карциноид верхнедолевого бронха слева, размером 11x15,5x8 мм: а - аксиальный срез; б - фронтальный срез, в -сагиттальный срез; г - 3D КТ моделирование бронхиального дерева до хирургического лечения: в области образования программа распознает как дефект стенки бронха с его обрывом

22.11.2017 г. проведена ВТБС, при которой в устье в/д бронха слева выявлено экзофитное полушаровидной формы без дифференцируемой ножки образование с гладкой поверхностью, эластической консистенции. Опухоль легко смещается, открывая доступ к сегментарным бронхам. Создается впечатление, что опухоль исходит из щелости между в/зональным и язычковым бронхами. Произведена биопсия.

Гистологическое исследование биопсийного материала: нейроэндокринная опухоль бронха. В связи с эпизодом кровотечения из опухоли по экстренным показаниям 14.12.2017 г. была госпитализирована в ГКБ № 50, где после проведенного курса консервативной терапии кровотечение остановилось. Обратилась в РНЦРР для лечения. При пересмотре гистологических стеклопрепаратов при ИГХ-исследовании: фрагменты слизистой оболочки бронха с разрастаниями нейроэндокринной опухоли (карциноид). В клетках опухоли обнаружена экспрессия TTF-1, CD56, синаптофизина и Ki-67 (в 2% клеток).

При ВТБС от 20.12.2017: слева - в дистальном отделе левого главного бронха экзофитная опухоль синюшного цвета, с гладкой блестящей поверхностью. С массивной васкуляризацией, без опухолевой инфильтрации вокруг. Удаётся осмотреть верхнезональный бронх, щелость его острая, Б-1,2 отходят одним стволом, Б-3, его субсегментарные бронхи в процесс не вовлечены. Язычковые бронхи и бронхи нижней доли осмотреть не представляется возможным (вероятно, образование исходит из язычковых бронхов в/доли). Сохраняется небольшой полукруглый просвет по задней стенке (Рисунок 42).

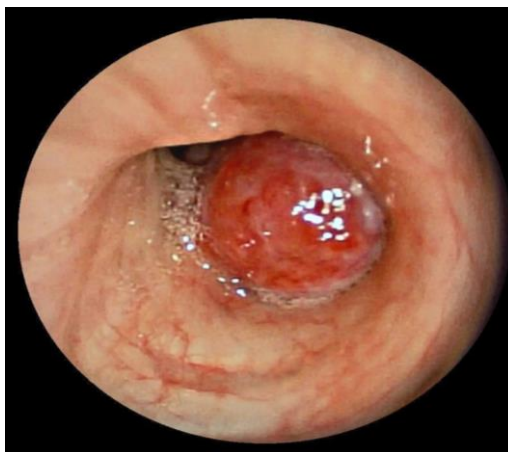
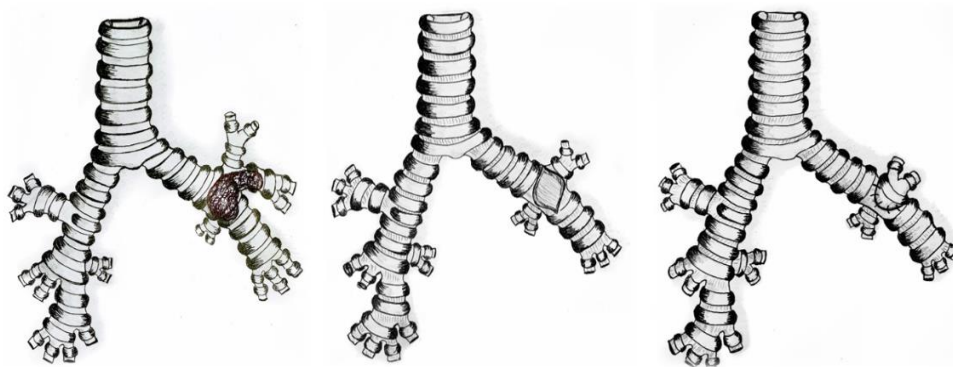


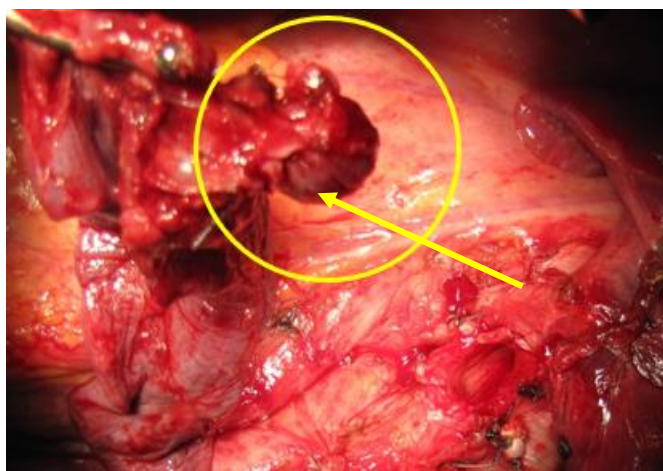
Рисунок 42 Пациентка Б. 31 года. **Эндофото:** экзофитное образование левого главного бронха

20.12.2017 проведено хирургическое лечение: торакотомным доступом в V межреберье слева. При интраоперационной бронхотомии было установлено, что основание опухоли исходит из язычковых бронхов (Б4-5), передней стенки и устья, частично распространяется на верхне-зональный и н/д бронхи, обтурируя в/д и н/д бронхи. Было принято решение о проведении резекции язычковых сегментов с фигурной резекцией развилки левого главного бронха и реконструкцией, которая заключалась в вшивании образовавшийся дефект верхнезональный бронх, устье которого было резецировано при удалении опухоли (Рисунок 43 а, б).

При гистологическом послеоперационном исследовании выявлен атипичный карциноид. Опухоль инфильтрирует слизистую, подслизистую, хрящевую оболочки и врастает в его адвентициальную оболочку. Не обнаружено прорастания опухоли в паренхиму легкого. Край резекции 3 мм. В крае резекции бронха и в 7 лимфатических узлах опухоль не обнаружена.



а)



б)

Рисунок 43 - Пациентка Б. 31 года: а – схема операции: резекция язычковых сегментов с резекцией устья язычкового бронха с фигурной резекцией передне-латеральной стенки главного и верхне-зонального бронха; б – операционная рана: удаленные язычковые сегменты с опухолью единым блоком (образование указано стрелкой)

При контрольной ВТБС через 6 лет: слева - межбронхиальный анастомоз сформирован на уровне язычковых бронхов с наличием нежного белесоватого рубца. Бронхи Б-3 и Б-1,2 сохранены, свободны, не деформированы. Устье н/д бронха, Б-6 и бронхи базальной пирамиды слева не деформированы, шпоры бронхов острые (Рисунок 44 а, б). Справа - бронхи и их слизистая не изменены.

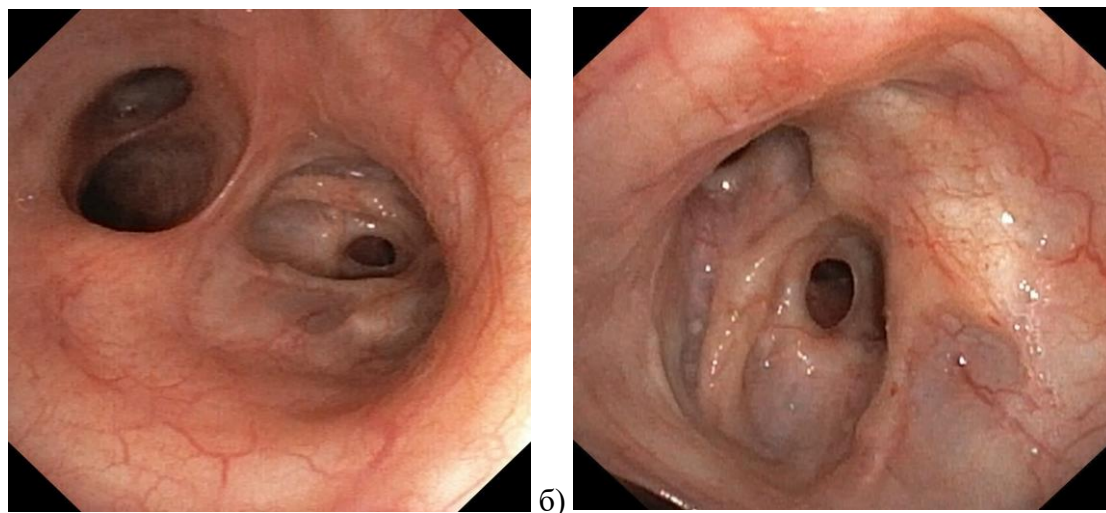


Рисунок 44 - Пациентка Б. 31 года. Эндофото – а, б герметичный шов, без признаков деформации бронхов и рецидива

При контрольном МСКТ ОГК от 11.08.2023: Состояние после резекции язычковых сегментов, в области постоперационных скрепок без узловых образований, с фиброзными тяжистыми изменениями. Без данных за рецидив и отдаленное метастазирование (Рисунок 45 а, б, в; 46).

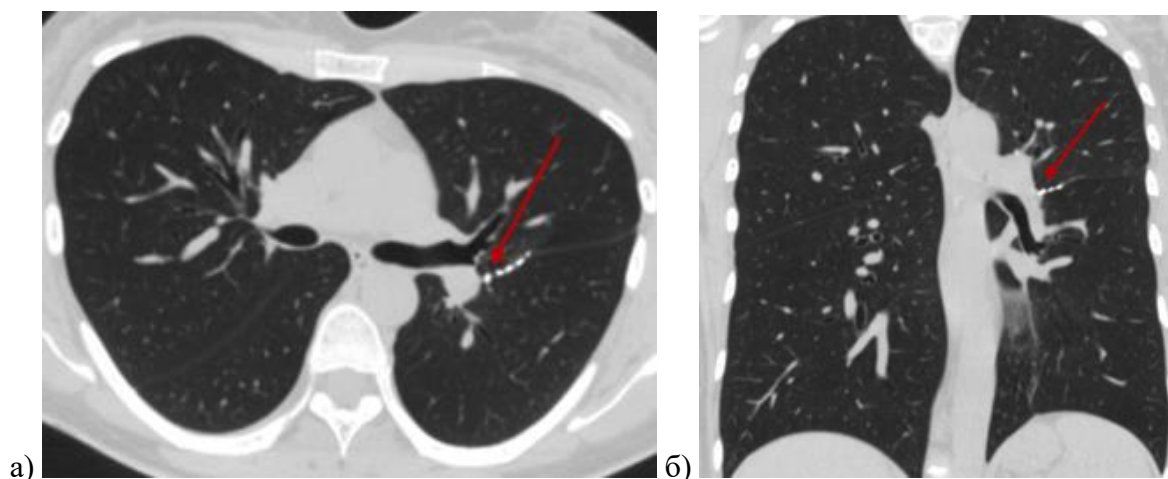


Рисунок 45 - Пациентка Б. 31 года - динамический контроль через 6 лет после хирургического лечения: МСКТ ОГК – а) аксиальный срез (стрелкой указана область резекции); б) фронтальный срез (стрелкой указана область резекции)



в)

Рисунок 46 - 3D КТ моделирование (стрелкой указана область реконструкции)

При контрольной спирометрии: ФЖЕЛ 93% (норма). Индекс Тиффно 92% (норма). Нарушений биомеханики дыхания не выявлено.

Третью группу составили 65 больных, у которых опухоль исходила из промежуточного, долевого или сегментарного бронхов, имела преимущественно экзофитную форму роста в центральном направлении, но не достигала уровня главного бронха. У этих больных возникали те же проблемы с определением точной локализации основания опухоли и выбора уровня и объёма резекции бронха и легкого. Трудности разрешались применением интраоперационной диагностической бронхотомии. В результате, в 3 наблюдениях были выполнены изолированные циркулярные резекции промежуточного бронха с формированием полибронхиального анастомоза (Рисунок 47) и в 1 наблюдении изолированная клиновидная резекция сохранением функции всего легкого.

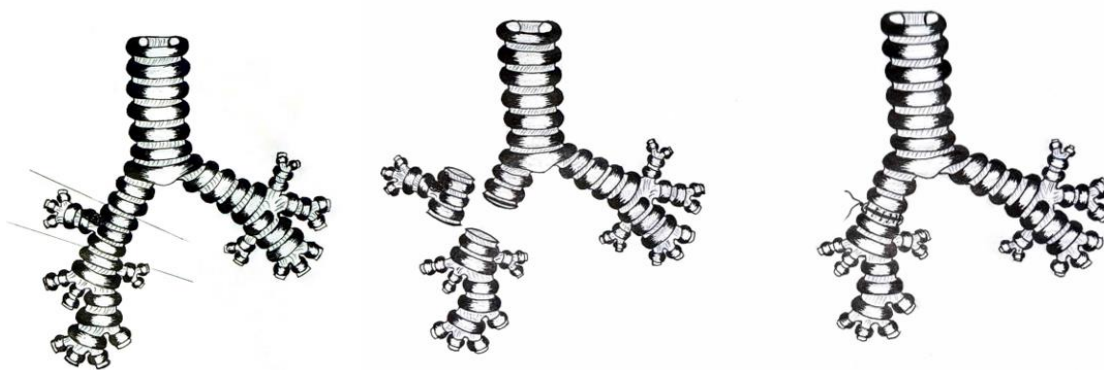


Рисунок 47 - Верхняя лобэктомия справа с циркулярной резекцией главного и промежуточного бронха. Межбронхиальный анастомоз

В 42 наблюдениях органосохраняющие радикальные билоб, лобэктомии и сегментэктомии удалось выполнить благодаря применению клиновидной или циркулярной резекции и пластики бронхов (Рисунок 48, 49).

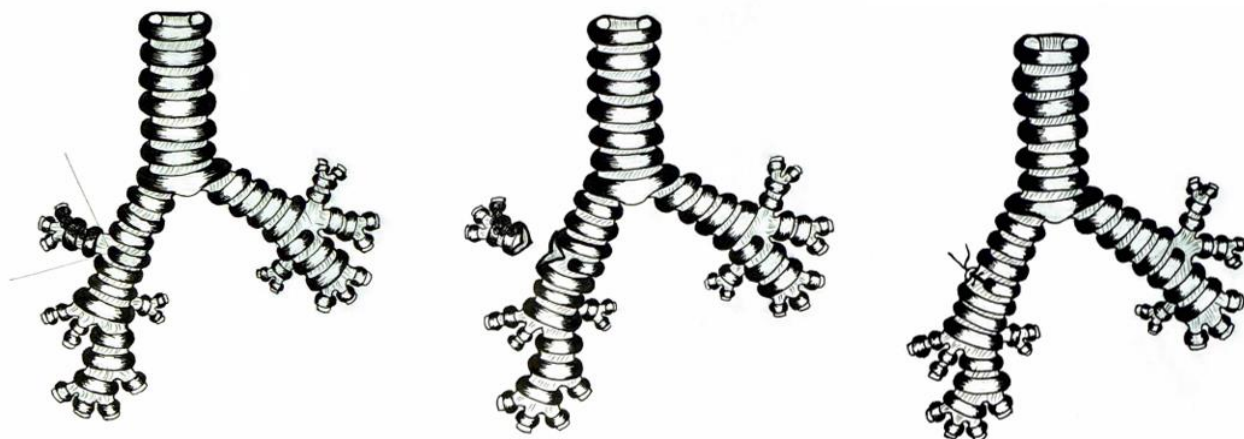


Рисунок 48 - Верхняя лобэктомия справа с клиновидной резекцией главного и промежуточного бронха с наложением поперечного узлового шва на 2/3 просвета бронхов

У оставшихся 19 больных радикальность хирургического лечения достигалась применением стандартных резекций лёгкого: лоб-билобэктомий – у 18 и пневмонэктомия у 1.

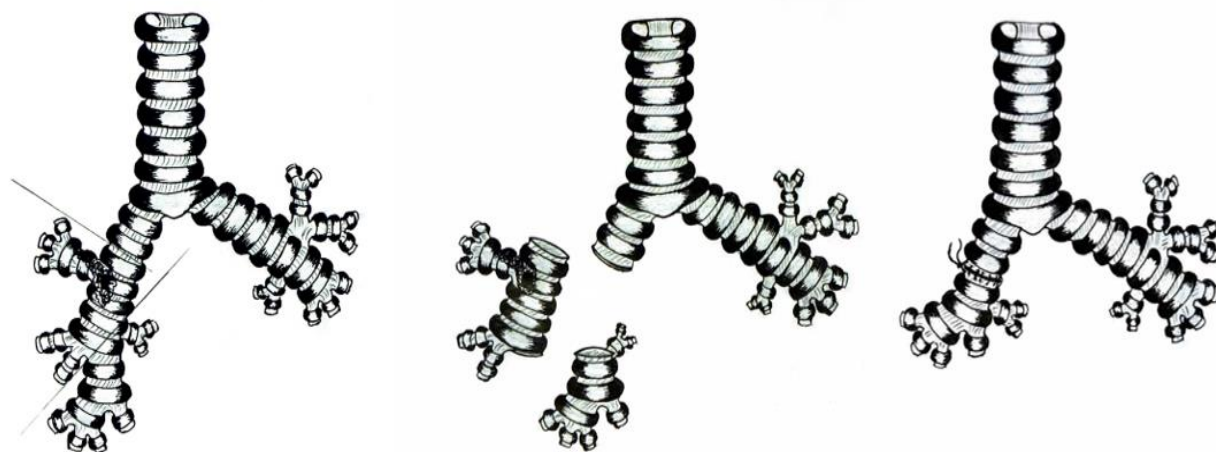


Рисунок 49 - Верхняя билобэктомия справа с циркулярной резекцией главного и нижнедолевого бронха. Межбронхиальный анастомоз

Регионарное метастазирование: при хирургическом лечении карциноидных опухолей трахео-бронхолёгочной системы при стандартных операциях в основном выполнялся стандартный объем лимфаденэктомии (№ 3А пресосудистые, № 2L,

2R, 4L, 4R паратрахеальные, № 5 субаортальные, № 6 парааортальные, № 7 бифуркационные, № 8 параззофагеальные, № 9 узлы легочной связки) согласно клиническим рекомендациям по лечению злокачественных новообразований (ЗНО) бронхов и легкого 2021 [28]. При изолированных резекциях удалялись близлежащие регионарные лимфатические узлы. Систематизация лимфатических узлов выполнена по классификации регионарных лимфатических узлов средостения согласно международной ассоциации по изучению рака легких (IASLC) 2020 г. (Таблица 9) [102].

Таблица 9 - Классификация лимфатических узлов средостения согласно Международной ассоциации по изучению рака легких

Название группы	Название подгруппы	Обозначение
Надключичные лимфатические узлы	Нижние шейные, надключичные и лимфатические узлы вырезки грудины	1 (1R, 1L)
Верхние лимфатические узлы средостения	Левые верхние паратрахеальные	2L
	Правые верхние паратрахеальные	2R
	Преваскулярные	3A
	Превертебральные (ретротрахеальные)	3P
	Нижние паратрахеальные	4R
	Нижние паратрахеальные	4L
Лимфатические узлы аорты	Субаортальные лимфатические узлы	5
	Парааортальные лимфатические узлы	6
	Бифуркационные (субкаринальные) лимфатические узлы	7
	Паразофагеальные лимфатические узлы	8
	Узлы легочной связки	9
	Корневые, долевыми и (суб) сегментарными лимфатическими узлами	10-14

Из 108 радикально оперированных больных карциноидными опухолями при гистологическом исследовании удалённых регионарных лимфатических узлов метастазы были выявлены в 8 (7,4%) наблюдениях: при типичном карциноиде у 1, атипичном – у 7. У одного больного степень поражения лимфатических узлов соответствовал N2, выполнена пневмонэктомия с клиновидной резекцией бифуркации трахеи. У остальных 7 пациентов степень поражения лимфатических узлов соответствовал N1. У двух больных выполнены стандартные

пневмонэктомии, у 3 других – стандартные лобэктомии и у остальных 2 пациентов выполнены изолированные циркулярные резекции (у 1 – трахеи, у 1 – главного бронха).

Послеоперационные осложнения отмечены у 3 (3,3%) больных с центральным карциноидом (Таблица 11). У одной больной после клиновидной резекции левого главного и верхнедолевого бронха при рентгенологическом контроле выявлено нарушение вентиляции верхней доли левого легкого, несмотря на то что при завершении операции верхняя доля левого лёгкого хорошо расправлялась и вентилировалась. Через 2,5 часа после операции у больной была выполнена реторакотомия, с последующей изолированной циркулярной резекцией дистального отдела левого главного, верхнедолевого и нижнедолевого бронхов. Целостность трахео-бронхиального дерева восстановлена наложением полибронхиального анастомоза между левым главным бронхом и сшитыми между собой верхнезональным бронхом, бронхом пирамиды и верхушечного сегмента нижней доли левого лёгкого, языковых сегментарных бронхов. У другой пациентки после изолированной циркулярной резекции промежуточного среднедолевого и нижнедолевого бронхов с наложением межбронхиального полианастомоза отмечено небольшое рубцовое сужение анастомоза без клинических проявлений. У третьего больного была длительная негерметичность легкого после видеоторакоскопической нижней лобэктомии справа с клиновидной резекцией промежуточного и нижнедолевого бронхов. В течение 1 месяца находился на активной аспирации. После прекращения поступления воздуха из правой плевральной полости дренаж удалён. Дальнейшее течение послеоперационного периода гладкое. Все пациенты в настоящее время живы, без местного рецидива опухоли и отдаленных метастазов. При периферических карциноидах после стандартных операций осложнения отмечены у 2 (11,1%) больных (Таблица 10).

Таблица 10 - Послеоперационные осложнения и летальность при карциноидных опухолях трахео-бронхолегочной системы

Вид операции	Всего	П/о осложнения	П/о летальность
Изолированные реконструктивно пластические операции на трахее и бронхах	18	2	0
Резекция и реконструкция трахеи или бронхов совместно с резекцией легкого	52	1	0
Стандартные резекции легкого при центральных карциноидах	18	0	0
Стандартные резекции легкого при периферических карциноидах	20	2	0
ИТОГО	108	5	0

У одного больного после верхней лобэктомии справа с атипичной резекцией S9 нижней доли правого легкого и у другого после атипичной резекции верхней доли левого в течении первых двух часов после операции отмечено обильное поступление по дренажам кровянистого отделяемого (более 800 мл). С подозрением на внутриплевральное кровотечение произведена реторакотомия, обнаружено в обоих случаях до 100 мл крови в плевральной полости, которая была удалена. Источник кровотечения не обнаружен. Проведен гемостаз подозрительных участков в плевральной полости. Дальнейшее течение послеоперационного периода гладко.

3.3 Оценка степени риска развития местного рецидива карциноидных опухолей при применении малоинвазивного, эндоскопического удаления опухоли

Как указывалось выше, карциноидные опухоли трахео-бронхолегочной системы имеют ряд особенностей, которые отличают её от других форм злокачественных новообразований лёгких. Их следует учитывать при проведении диагностических и лечебных мероприятий. Кроме более низкого индекса злокачественности (G1, G2), соответственно при типичном и атипичном

карциноиде, они обладают выраженным экзофитным, внутрипросветным ростом, часто с прорастанием стенок бронха и трахеи из слизистой которых они исходят.

При изучении результатов патоморфологических исследований послеоперационного материала у 81 (90%) больного из 90 радикально оперированных больных с центральным карциноидом экзофитный (внутрипросветный) рост опухоли отмечался у 40 (49,4%) пациентов, инфильтративный, рост – у 6 (7,4%), смешанная форма роста – у 35 (43,2%).

Из литературы известно, что независимо от степени злокачественности, карциноиды на уровне основания (ножки) опухоли часто прорастают стенку бронха и/или трахеи, а затем многие из них и в жировую клетчатку средостения или перикард, ткань лёгкого, формируя экзобронхиальный компонент по типу «айсберга». Многие авторы ошибочно расценивали такие карциноидные опухоли как периферические с централизацией, а некоторые исследователи отмечали, что вовлечение в процесс бронха в 46,4% случаев развивалось в результате прорастания опухоли из экзобронхиально расположенного опухолевого узла. Однако, учитывая, что возникновение и рост карциноидов трахео-бронхолегочной системы идет из APUD-клеток, которые рассеяны в слизистых оболочках респираторного тракта, более убедительно мнение, что опухоль возникнув в слизистой оболочке прорастает стенку бронха, инфильтрирует жировую клетчатку средостения, перикард или лёгкое [16, 36].

Учитывая вышесказанное, по результатам заключения патоморфологического исследования и протоколов операций нашего клинического материала у 56 (62,2%) больных при изучении глубины инвазии в области основания (ножки) карциноида в стенку бронха или трахеи оказалось, что рост опухоли начинается из слизистой оболочки и только у 20 (35,7%) больных в области основания (ножки) опухоли разрастания карциноида не выходили за пределы слизистой оболочки бронха и трахеи. У большей части пациентов – 36 (64,3%), опухоль прорастала стенку бронха и трахеи, а у 24 из них – прилежащие структуры: адвентициальную оболочку стенки бронха, ткань легкого, близлежащие бронхи, жировую клетчатку средостения, перикард. При типичном карциноиде прорастание всей стенки бронха

отмечалось у 19 (54,3%) больных, из них в 13 наблюдениях инфильтрация опухоли распространялась и на прилежащие структуры. При атипичном карциноиде – у 17 (80,9%) больных отмечалось прорастание всей стенки трахеи и бронхов, и в 11 – распространение опухоли на прилежащие структуры (Таблица 11). Вышеперечисленные данные указывают, что более чем в половине случаев эндотрахиальное или эндобронхиальное удаление опухоли было бы нерадикальным.

При сравнении прорастания стенки бронха у двух групп с ТК и АК выявлены статистически значимые отличия ($p = 0,044$). Атипичный карциноид врастает в бронх достоверно чаще.

Таблица 11 - Глубина инвазии стенки бронха (у 56 из 90 радикально прооперированных больных)

	Всего	Рост ограничен слизистой	Врастает стенку бронха	И тех, что врастают в стенку бронха прорастают в прилежащие структуры
Типичный карциноид	35	16 (45,7%)	19 (54,3%)	13 (68,4%)
Атипичный карциноид	21	4 (19,1%)	17 (80,9%)	11 (64,7%)
Итого:	56	20 (35,7%)	36 (64,3%)	24 (66,7%)

По результатам патоморфологических исследований и интраоперационной бронхотомии или трахеотомии, протоколов операций у 56 (62,2%) больных также была изучена ширина края резекции, расстояние от видимого края опухоли до линии резекции бронха или трахеи, радикально прооперированных больных, что подтверждалось микроскопическим исследованием линии среза резецированного бронха или трахеи.

У 31 (53,6%) больного из 56 – ширина края резекции варьировал от 2 мм до 25 мм (Таблица 12). При гистологическом исследовании линия резекции бронха и трахеи у всех больных был негативным (R0), рецидивы не отмечены. Учитывая тот факт, что при измерении отступа на макропрепарате удаленной опухоли происходит вазоконстрикция и уменьшение объема исследуемого материала, нами был определен оптимальный минимальный отступ – от 3 мм.

Таблица 12 - Ширина края резекции (у 56 из 90 радикально прооперированных больных с центральным карциноидом)

Расстояние от видимого края опухоли до линии резекции в мм	Количество больных
от 2 до 3 мм	14 (25,0%)
от 4 до 5 мм	16 (28,5%)
от 6 до 8 мм	11 (19,6%)
от 9 до 25 мм	15 (26,9%)
Всего:	56 (62,2%)

3.4 Отдаленные результаты лечения больных с карциноидными опухолями трахео-бронхолегочной системы.

Рецидивирование и метастазирование. К местному рецидиву опухоли мы относили появление опухолевого роста в области анастомоза и/или резекции, в ипсилатеральной плевральной полости и в регионарных лимфатических узлах. Отдаленное метастазирование – это метастазы в контралатеральное легкое и плевральную полость, в других органах и тканях, отдаленных лимфатических узлах.

Следует отметить, что местный и регионарный лимфогенный рецидив заболевания у радикально прооперированных больных не наблюдался. **Отдаленное метастазирование** отмечалось только у 4 (4,4%) больных с *центральным атипичным карциноидом* (Таблица 13).

У одного больного в стадии pT1N0M0 IA после средней лобэктомии справа с клиновидной резекций промежуточного бронха через 8 месяцев выявлено множественное метастатическое поражение левой доли печени. Проведено хирургическое лечение в объеме атипичной резекции 2/3 левой доли печени. Через 5 лет снова отмечено прогрессирование – множественное метастатическое поражение костей скелета. Проведена радиотерапия ⁸⁹Sr-хлорида в дозе 150 МБк с

положительным эффектом. Больная умерла спустя 5 лет и 1 месяц после операции на легком.

Таблица 13 - Отдалённое метастазирование после радикальных операций у больных с центральными карциноидными опухолями трахео-бронхолёгочной системы

Стадия заб-ния	Операция	Локализация МТС Сроки метастазирования	Лечение МТС	Продолжительность жизни
pT1N0M0 IA	С/Лоб с КлРБ	Через 8 месяцев множ. мтс в печень. Через 5 лет множ. в мтс в кости	Атипич рез2/3 левой доли печени. Радиотерпия стронцием 89 с полож. эффектом	Умерла через 4 года и 5 мес. от прогрес.
pT1N0M0 IA	Изолир.цирк рез аорт.сегм грудного отделаТр	Через 2 г и 9 мес множ. мтс в позвоночник	ДЛТ позвоночника 3 поля в 1999г 2000г и в 2001г	Был жив через 5 лет и 2 месяца без прогрес.
pT3N0M0 IIB	Н/ЛОБ слев Через 2 г и 2 мет	Через 2 г и 9 мес множ. мтс в лёгкие и печень	Лечение не проводилось	Умер через 4 мес. от прогрес.
T2aN1M0 IIB	Изолир цирк рез средне и нижнегр ОТ ПО ДЛТ 46 Гр	Через 4 мес мтс в кости, компрессионный перелом в ШО позвоночника	Лечение не проводилось	Умер через 2 мес. от прогрес.

У второго больного в стадии pT1N0M0 IA через 2 года и 9 месяцев после изолированной циркулярной резекцией аортального сегмента грудного отдела трахеи выявлено множественное метастатическое поражение костей. Проведена трижды (в 1999г., 2000г и, 2001г.) дистанционная лучевая терапия на метастатические очаги костей скелета. Спустя 5 лет и 2 месяца пациент был жив без прогрессирования заболевания.

У третьего больного в стадии pT3N0M0 IIB через 2 года и 2 месяца после нижней лобэктомии слева отмечено множественное метастатическое поражение печени и легких. Через 4 месяца пациент умер от прогрессирования опухоли.

У четвертого больного в стадии T2aN1M0 IIB через 4 месяца после изолированной циркулярной резекции средне- и нижнегрудного отдела трахеи и послеоперационной ДЛТ до СОД – 46 Гр выявлено метастатическое поражение шейного отдела позвонка с компрессионным переломом. Через 2 месяца от начала прогрессирования пациент умер.

При *периферическом карциноиде* у 3 из 18 оперированных больных отмечены отдаленные метастазы: при типичном карциноиде у 2 и атипичном - у 1 пациента (Таблица 14). У одного больного (стадия T1N0M0 I ст) после нижней лобэктомии справа через 1 год и 9 месяцев отмечено метастатическое поражение печени и костей позвоночника проведено неоднократное комплексное паллиативное лечение – полихимиотерапия (ПХТ) с ДЛТ по РОД 6,5 гр и СОД 19,5Гр на позвоночник, а также радиочастотная термоабляция метастазов в печени. Больной умер через 5 лет после прогрессирования заболевания.

У другого больного (стадия pT1N0M0 IA) после верхней лобэктомии справа через 1 год множественные метастазы в легкие, аксиллярные и средостенные лимфатические узлы. Неоднократно проводились курсы полихимиотерапии без особого эффекта. Через 5 месяцев рецидив в культе бронха, метастазы в легких, проведена смена ПХТ. Через 8 месяцев после прогрессирования больной умер.

У больного с атипичным карциноидом (стадия pT3N1M0 IIIA) после пневмонэктомии через 3 года и 2 месяца отмечено метастатическое поражение 3 ребра слева, позвоночника, плечевых суставов. Специфическое лечение не проводилось, больной умер через 4 года после операции.

Таблица 14 - Отдалённое метастазирование после радикальных операций у больных с периферическими карциноидными опухолями трахео-бронхолёгочной системы

Стадия заб-ния	Операция	Локализация МТС Сроки метастазирования	Лечение МТС	Продолжительность жизни
pT1N0M0 IA	Н/лоб справа	Через 1 г и 9 мес множ. мтс в печени и костей позвоночника	Неоднократно проводилось комплексное лечение: ПХТ + ДЛТ по РОД 6,5 Гр и СОД 19,5 Гр на позвоночник, РЧА мтс в печени	Умер через 5 лет и 2 мес. от прогрес.
pT1N0M0 IA	В/лоб справа	Через 1 г множ. мтс в лёгкие, л/у средлостения Через 5 мес. Рецидив в культе, мтс в легких	Курсы ПХТ	Умер через 8 мес. от прогрес.
pT3N1M0 IIIA	Пневмон-эктомия	Через 3 г множ. мтс в кости	Лечение не проводилось	Умер через 9 мес. от прогрес.

Анализ выживаемости у больных с карциноидом трахео-бронхолегочной системы: отдаленные результаты оценены у 60 (66,7%) больных с центральным и у 14 (77,8%) с периферическим карциноидом. Медиана наблюдения составила – 7,8 лет. Медиана общей и безрецидивной выживаемости по всем формам и типам карциноида. Это указывает на относительно благоприятный прогноз и высокую выживаемость в исследуемой группе больных.

Проведен сравнительный анализ показателей общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) между 37 пациентами с центральным ТК и 23 пациентами с центральным АК.

Общая 5-ти летняя выживаемость (Таблица 15, Рисунок 50) при центральном типичном карциноиде была статистически значимо выше (100%), чем при атипичном карциноиде ($85,8 \pm 7,6 \%$) ($p=0,041$). Стоит отметить, что 24 больных из 60 исследуемых с центральным карциноидом прожили более 10 лет и одна больная больше 30 лет.

Таблица 15 - Общая выживаемость у группы больных с центральным карциноидом с ТК (n=37) и АК (n=23)

Тип карциноида	Максимальный срок наблюдения, мес	Медиана наблюдения, мес	1-летняя, % $\pm$ станд. ошибка	3-летняя, % $\pm$ станд. ошибка	5-летняя, % $\pm$ станд. ошибка	8-летняя, % $\pm$ станд. ошибка
ТК	399	85	100	100	100	100
АК	272	107	$95,6 \pm 4,2$	$90,8 \pm 6,1$	$85,8 \pm 7,6$	$85,8 \pm 7,6$

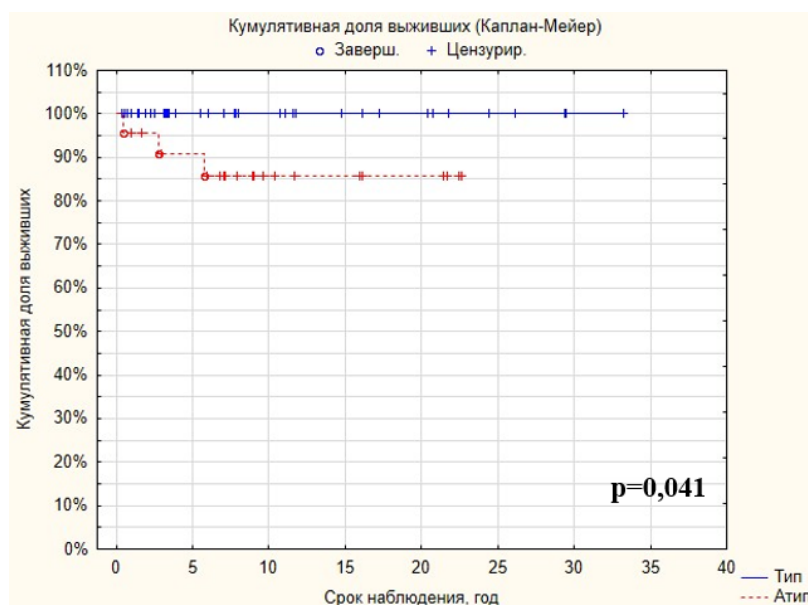


Рисунок 50 - Общая выживаемость у группы больных с центральным карциноидом с ТК (n=37) и АК (n=23)

Безрецидивная 5-ти летняя выживаемость (Таблица 16, Рисунок 51) при центральном типичном карциноиде была также статистически значимо выше (100%), чем при атипичном карциноиде ($81,6 \pm 8,3\%$) ($p=0,012$).

Таблица 16 - Безрецидивная выживаемость у группы больных с центральным карциноидом с ТК (n=37) и АК (n=23)

Тип карциноида	Максимальный срок наблюдения, мес	Медиана наблюдения, мес	1-летняя, % $\pm$ станд. ошибка	3-летняя, % $\pm$ станд. ошибка	5-летняя, % $\pm$ станд. ошибка	8-летняя, % $\pm$ станд. ошибка
ТК	399	85	100	100	100	100
АК	272	107	$91,3 \pm 5,8$	$81,6 \pm 8,3$	$81,6 \pm 8,3$	$81,6 \pm 8,3$

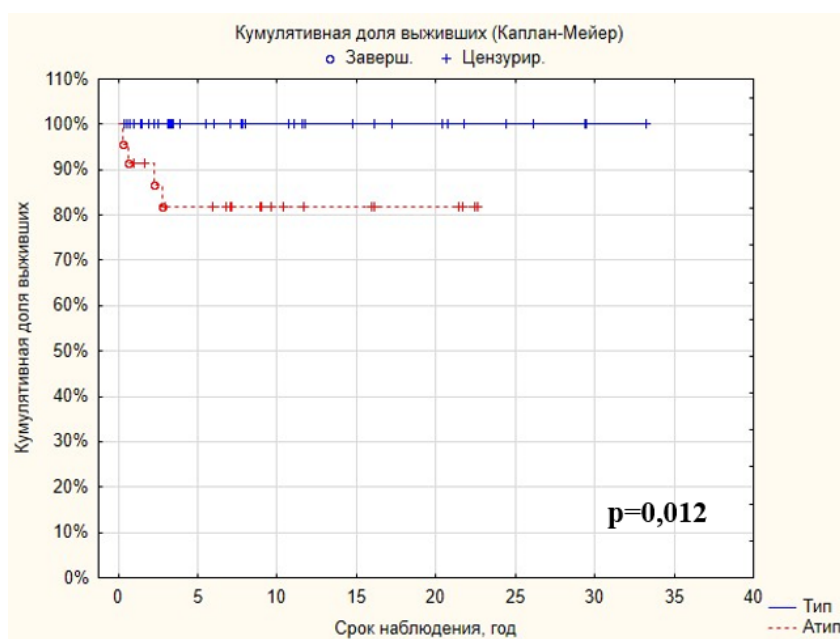


Рисунок 51 - Безрецидивная выживаемость у группы больных с центральным карциноидом с ТК (n=37) и АК (n=23)

Отдаленные результаты в группе с центральным карциноидом удалось оценить у 45 больных с реконструктивно-пластическими операциями и у 15 после стандартных операций. Сопоставимость групп была оценена по возрасту, полу и морфологическому типу карциноида. По полу ($p=0,773$) и возрасту ($p=0,160$) группы статистически достоверно не отличались (Таблица 17). Между группами есть статистические достоверные различия по типу карциноида ($p=0,009$). Учитывая, что по морфологическому типу опухоли подходы к хирургическому лечению не различались, можно утверждать, что группы сопоставимы.

Таблица 17 - Сравнительная характеристика критериев в группах с реконструктивно-пластическими и стандартными операциями у больных с центральным карциноидом

Вид хирургического лечения	Возраст		t-критерий Стьюдента p-value	Пол		Хи квадрат Пирсона p-value	Тип опухоли		Хи квадрат Пирсона p-value
	медиана	1й и 3й квартили		Ж	М		ТК	АК	
Реконструктивные операции	50	[37,5; 60]	0,773	27	18	0,160	32	13	0,009
Стандартные операции	49	[40; 55]		12	3		5	10	

Общая 5-ти летняя выживаемость (Таблица 18, Рисунок 52) у больных после реконструктивно-пластических операций была статистически значимо выше ($97,3 \pm 7,9\%$), чем при стандартных – ($92,0 \pm 2,2\%$) ($p=0,05$).

Таблица 18 - Общая выживаемость у группы больных с центральным карциноидом после реконструктивно-пластических (n=45) и стандартных (n=15) операций

Вид хирургического лечения	Максимальный срок наблюдения, мес	Медиана наблюдения, мес	1-летняя, % ± станд. ошибка	3-летняя, % ± станд. ошибка	5-летняя, % ± станд. ошибка	8-летняя, % ± станд. ошибка
Стандартные операции	292	93	100	$97,3 \pm 7,9$	$93,9 \pm 7,9$	$93,9 \pm 7,9$
Реконструктивные операции	399	93,6	100	$92,0 \pm 2,2$	$92,0 \pm 2,2$	$92,0 \pm 3,9$

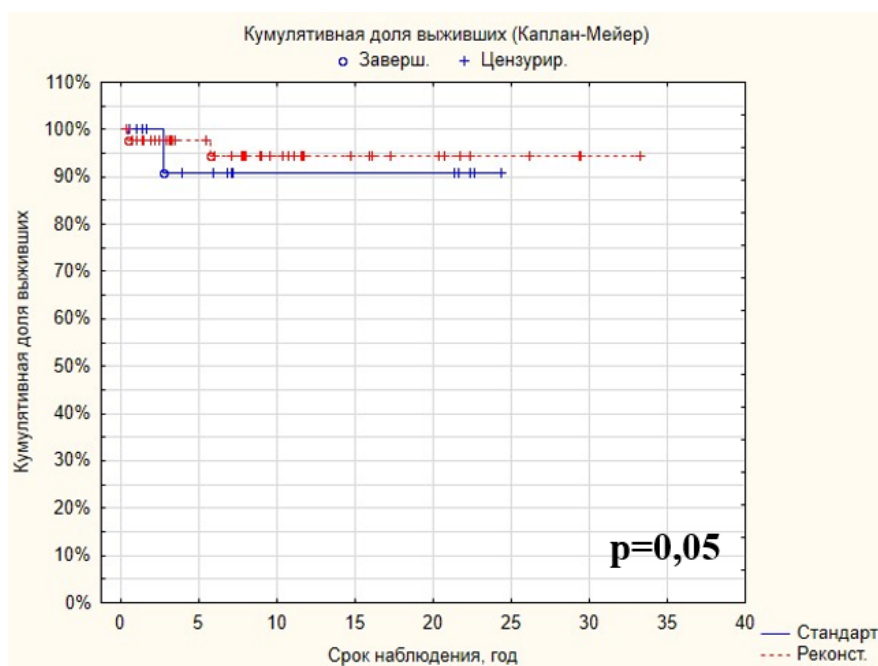


Рисунок 52 - Общая выживаемость в группе больных с центральным карциноидом после реконструктивно-пластических (n=45) и стандартных (n=15) операций

При анализе 5-ти летней безрецидивной выживаемости (Таблица 19, Рисунок 53) у больных после реконструктивно-пластических операций - ($92,1 \pm 4,0\%$) и при стандартных операциях ($92,0 \pm 7,9\%$) статистически значимых различий не выявлено ($p=0,70$).

Таблица 19 - Безрецидивная выживаемость в группе больных с центральным карциноидом после реконструктивно-пластических ($n=45$) и стандартных ($n=15$) операций

Вид хирургического лечения	Максимальный срок наблюдения, мес	Медиана наблюдения, мес	1-летняя, % $\pm$ станд. ошибка	3-летняя, % $\pm$ станд. ошибка	5-летняя, % $\pm$ станд. ошибка	8-летняя, % $\pm$ станд. ошибка
Стандартные операции	292	85,9	100	$92,1 \pm 7,9$	$92,1 \pm 7,9$	$92,1 \pm 7,9$
Реконструктивные операции	399	93	100	$92,0 \pm 4,0$	$92,0 \pm 4,0$	$92,0 \pm 4,0$

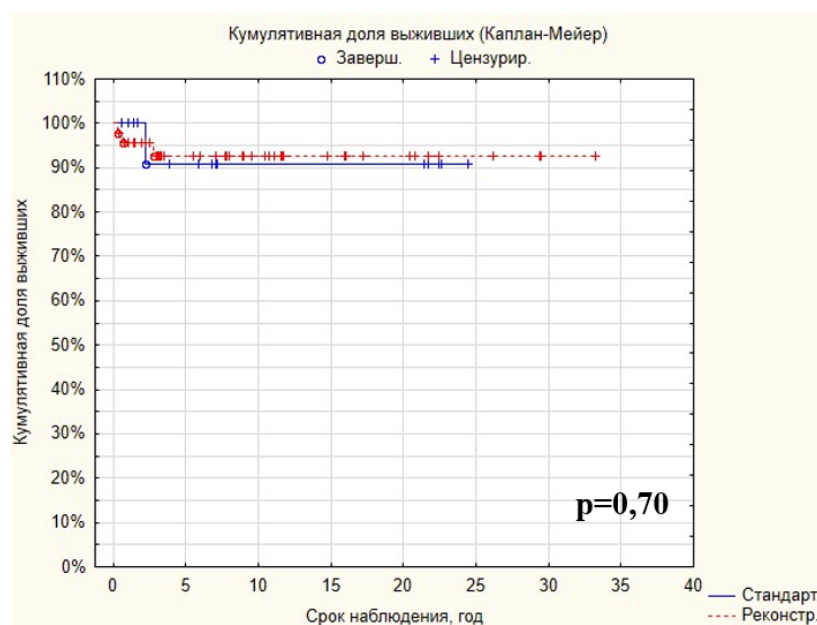


Рисунок 53 - Безрецидивная выживаемость в группе больных с центральным карциноидом после реконструктивно-пластических ($n=45$) и стандартных ($n=15$) операций

Также нами был проведен сравнительный анализ показателей ОВ и БРВ между 60 пациентами с центральным карциноидом и 14 пациентами с периферическими карциноидами. Сопоставимость групп также была оценена по возрасту, полу и морфологическому типу карциноида. Отмечены статистически достоверные отличия по возрасту ($p=0,033$) (Таблица 20). В частности, медиана возраста при центральном карциноиде была значительно ниже (49,5 лет), чем при периферическом карциноиде — 56,5 лет. Однако, по полу ($p=0,960$) и типу опухоли ($p=0,548$) группы статистически достоверно не отличаются. Учитывая, что в

большей степени на выживаемость влияет морфологический тип карциноида, а возраст не является фактором плохого прогноза выживаемости при данном типе опухоли, можно утверждать, что группы сопоставимы.

Таблица 20 - Сравнительная характеристика критериев в группах больных с центральным (n=60) и периферическим карциноидом (n=14)

Тип карциноида	Возраст		t-критерий Стьюдента p-value	Пол		Хи квадрат Пирсона p-value	Тип опухоли		Точный тест Фишера p-value
	медиана	1й и 3й квартили		Ж	М		ТК	АК	
Централ. карциноид	49,5	[39; 55,8]	0,033	39	21	0,960	37	23	0,584
Периф. карциноид	56,5	[47,5; 68,3]		9	5		7	7	

Общая 5-ти летняя выживаемость (Таблица 21, Рисунок 54) при центральном карциноиде была статистически значимо выше ($96,2 \pm 2,6\%$), чем при периферическом – ($82,5 \pm 1,1\%$) ($p=0,056$).

Таблица 21 - Общая выживаемость у группы больных с центральным (n=60) и периферическим карциноидом (n=14)

Клинико-анатомич. форма карциноида	Макс. срок наблюдения, мес	Медиана наблюдения, мес	1-летняя, % $\pm$ станд. ошибка	3-летняя, % $\pm$ станд. ошибка	5-летняя, % $\pm$ станд. ошибка	8-летняя, % $\pm$ станд. ошибка
Централ. карциноид	399	93,5	$98,3 \pm 1$	$96,2 \pm 2$	$96,2 \pm 2$	$93,6 \pm 3$
Периф. карциноид	292	92,5	100	$91,6 \pm 7$	$82,5 \pm 1,1$	$73,3 \pm 1,3$

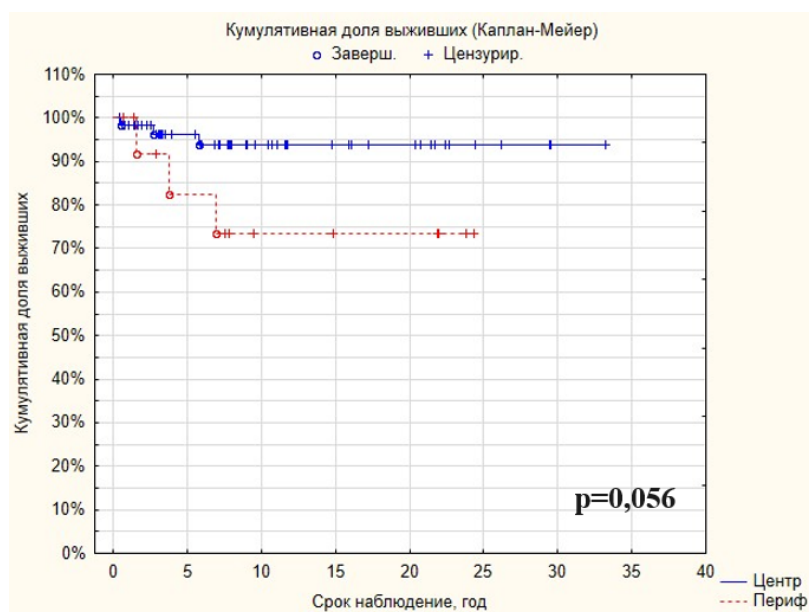


Рисунок 54 - Общая выживаемость у группы больных с центральным (n=60) и периферическим карциноидом (n=14)

Безрецидивная 5-ти летняя выживаемость (Таблица 22, Рисунок 55) при центральном карциноиде была статистически значимо выше ($92,4 \pm 3,6\%$), чем при периферическом карциноиде – ($75,5 \pm 1,2\%$) ($p=0,024$). При периферическом карциноиде только 5 больных прожили более 10 лет и 4 больных из них прожили более 20 лет.

Таблица 22 - Безрецидивная выживаемость у группы больных с центральным (n=60) и периферическим карциноидом (n=14)

Клинико-анатомич. форма карциноида	Макс. срок наблюдения, мес	Медиана наблюдения, мес	1-летняя, % $\pm$ станд. ошибка	3-летняя, % $\pm$ станд. ошибка	5-летняя, % $\pm$ станд. ошибка	8-летняя, % $\pm$ станд. ошибка
Централ. карциноид	399	89,5	$96,6 \pm 1,6$	$92,4 \pm 3,6$	$92,4 \pm 3,6$	$92,4 \pm 3,6$
Периф. карциноид	292	92,5	$92,3 \pm 7$	$75,5 \pm 1,2$	$75,5 \pm 1,2$	$75,5 \pm 1,2$

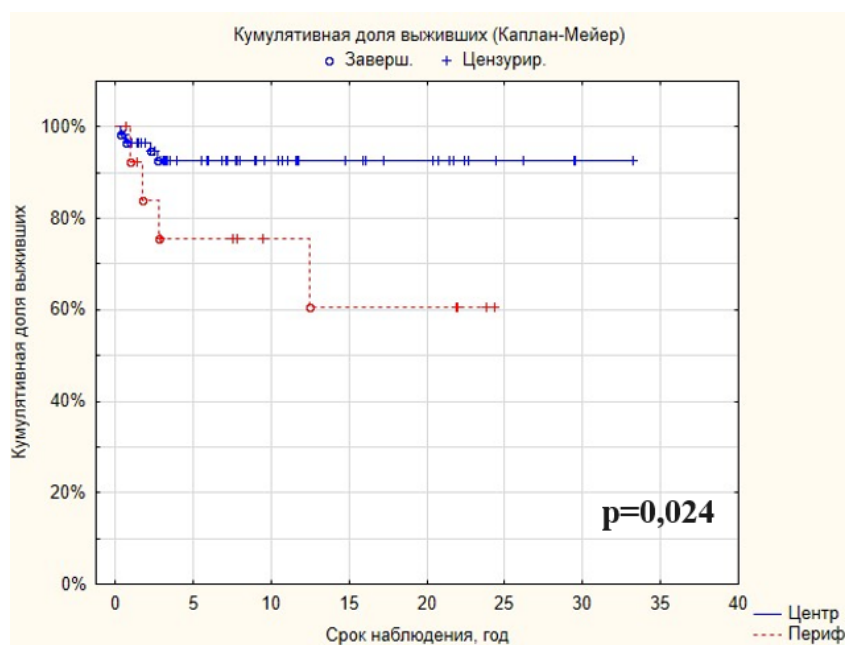


Рисунок 55 - Безрецидивная выживаемость у группы больных с центральным (n=60) и периферическим карциноидом (n=14)

Для оценки **отдалённых функциональных результатов** хирургического лечения у больных с карциноидными опухолями лёгких удалось обследовать 10 пациентов после радикальных изолированных реконструктивных резекций трахеи и бронхов (у 3 больных), органосохраняющих бисегментэктомий и лобэктомий с клиновидной и циркулярной резекцией бронхов (у 7 больных) (Таблица 23). При оценке состояния дыхательной функции пациентов после изолированных резекций

оказалось, что функция обоих лёгких была полностью сохранена. При этом разница между правым и левым легким при изолированных резекций трахеи и бронхов составила в среднем 2%. После органосохраняющих лобэктомий с резекцией и пластикой бронхов пневмосцинтиграфия показала относительное снижение перфузии лёгкого на стороне операции от 32% до 52%, средний показатель составил 39,6%. При спирометрии: среднее значение ФЖЕЛ после изолированных резекций составила 76%, после лобэктомий с клиновидной резекцией 67,3%. Индекс Тиффно после лобэктомий и изолированных резекциях трахеи и бронхов не имел существенных различий (89,9% и 86,7% соответственно).

Таблица 23 - Функциональные показатели у больных после хирургического лечения

Тип операции	Пневмосцинтиграфия (средний показатель разницы функции между правым и левым легким в %)	Спирометрия (средний показатель в %)	
		ФЖЕЛ	Индекс Тиффно
Изолированные резекции	2%	76%	86,7%
Бисегмент/ Лоб. с клиновидной или циркулярной резекции	39,6%	67,3%	89,9%

На основании выполненной предоперационной и послеоперационной МСКТ ОГК проведено 3D моделирование трахео-бронхологочной системы. Определен объем легких, который был сопоставлен с результатами пневмосцинтиграфии. Существенных различий между результатами исследований не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Карциноиды трахео-бронхолегочной системы являются редкими высокодифференцированными (G1) и умереннодифференцированными (G2) нейроэндокринными опухолями и составляют 1-5 % от всех новообразований бронхолегочной системы [1]. Заболеваемость на 100 000 населения по мировым публикациям и данным Российской федерации составляет 0,2 - 2 случаев в год [1, 2]. Из-за невысокой частоты встречаемости во многих странах, в частности в РФ, при учете заболеваемости, разработке методов лечения и изучении их отдаленных результатов они включены в общую группу ЗНО легких и их стадируют по TNM 8-го пересмотра для рака легкого.

Laennec R. в 1831 г впервые описал новообразование, которое выглядело как карциноид бронха [3]. После разработки Killian G. в 1897 году прямой трхеобронхоскопии [13] и внедрения её в клиническую практику появилась возможность прижизненного выявления карциноидных опухолей трахеи и бронхов, проведения биопсии и установления их морфологической характеристики [4-10]. В начале эти опухоли относили к доброкачественным новообразованиям и классифицировали как аденому (бронхиальную, карциноидного типа или озлокачествленную), эндотелиому, опухоль бронхиальных желез и т.д. В 1937 г. Hamperl H. [8] предположил наличие у этой опухоли свойств эндокринного характера и дал название «бронхиальные карциноидные опухоли легких» из-за сходства с подобными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, которые ранее описал в 1907 г. Oberndorfer S. [10-11]. Lawrence J. et al. (1987г) иммуноцитохимически выявили наличие хромогранина в бронхиальных клетках, чем подтвердили их нейроэндокринный характер [12]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1999 году в 5-ой редакции классификации опухолей включила «карциноиды легких», как типичные 8240/3, так и атипичные 8249/3, в раздел злокачественных нейроэндокринных опухолей легких [13-15].

Карциноидные опухоли имеют свои характерные особенности, которые необходимо учитывать при обследовании и лечении этих больных. Большую часть карциноидов составляют центральные клиничко-анатомические формы – 84,7 - 86% [16-18]. Они исходят из слизистой оболочки трахеи, главного, долевого, промежуточного, сегментарного или субсегментарного бронхов. Периферические опухоли встречаются значительно реже у 14 - 15,3% больных, их клинические проявления скудные и связаны с увеличением размеров и централизацией опухоли вследствие сдавления или прорастания крупных бронхов [16-18]. Характерными симптомами центральных карциноидов являются: кашель, напоминающий бронхиальную астму, кровохарканье, обусловленное выраженной васкуляризацией опухоли, одышка вследствие обтурации крупных бронхов, развитие пневмонии в ателектазированном участке легкого, которую многие авторы обозначают как «пневмонит» в отличие от пневмонии, обычного воспаления лёгкого, чаще инфекционного происхождения с преимущественным поражением альвеол [19]. Одной из главных особенностей центральных карциноидов является преимущественно экзофитный, внутрипросветный рост, часто без опухолевой инфильтрации стенок крупных бронхов. В связи с тем, что экзофитный компонент может достигать больших размеров, а также отмечается повышенная контактная кровоточивость при проведении ВТБС, возникают диагностические трудности в предоперационном определении уровня и локализации основания (ножки) опухоли, и, соответственно, в выборе объема резекции и варианта реконструкции трахео-бронхиального дерева. Кроме того, в методических рекомендациях и научных публикациях не указана оптимальная ширина края резекции трахеи и бронхов при хирургическом лечении этих опухолей. Это может привести к завышению объема резекции трахеи, бронхов и легкого [25].

Карциноиды отличаются меньшей агрессивностью, чем другие формы рака лёгкого, но в то же время они сохраняют основные признаки злокачественности – способность к местному инфильтративному росту, лимфогенному и гематогенному метастазированию. А также отмечается их рост в стенку бронха у его основания и врастание в окружающие ткани: жировую клетчатку средостения, перикард, ткань

лёгкого. Несмотря на это, некоторые специалисты последние годы стали относиться к карциноидным опухолям как к доброкачественным новообразованиям и ограничиваются эндоскопическим удалением экзофитной части опухоли [20-23]. Радикальность вышеуказанного метода вызывает сомнения и может привести к увеличению частоты местных рецидивов, как это и случилось после разработки Killian G. в 1897 году метода прямой ригидной бронхоскопии [5,13]. О первой резекции опухоли этого типа с использованием бронхоскопии сообщил С. Jackson в 1917 году. Этот метод многими авторами был признан как радикальный, увеличилось число эндоскопических удалений опухолей трахеи и крупных бронхов ещё до внедрения в клиническую практику открытых торакальных операций при опухолях трахео-бронхолёгочной системы. Однако, уже через год появились сообщения, в которых указывалось, что в течение 1 года после эндоскопического лечения более, чем в половине наблюдений возникли рецидивы опухоли [9].

Из-за невысокой частоты встречаемости карциноидных опухолей, несмотря на присущие им особенности, во многих странах, в частности и в РФ, при учете заболеваемости, разработке методов лечения и изучении их отдаленных результатов карциноидные опухоли включаются в общую группу всех злокачественных новообразований легких [26].

С целью повышения эффективности радикального лечения карциноидов и сохранения как можно большего объема здоровой легочной ткани необходимо до начала хирургического лечения определить морфологическую структуру новообразования, степень его злокачественности (например, типичный G1 или атипичный G2 карциноид), а также клинико-анатомическую форму роста опухоли (центральная или периферическая). Важным аспектом является оценка распространенности опухоли по бронху или трахее, а также глубины инвазии стенки в области основания опухоли, в ткань легкого и окружающие структуры средостения. Это позволит выбрать оптимальный объем резекции и определить возможность выполнения органосохраняющих реконструктивно-пластических операций. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и

видеотрахеобронхоскопия часто не дают полной необходимой оценки. Для точного определения локализации, границ основания опухоли и её соотношения со стенкой трахеи или бронха целесообразно внедрить в клиническую практику дополнительные диагностические методы, такие как интраоперационная бронхотомия или трахеотомия.

Учитывая, что вышеуказанные вопросы до настоящего времени недостаточно изучены или остаются нерешенными, представляется актуальным проведение исследований, направленных на уточнение морфологических особенностей карциноидных опухолей и их влияния на результаты диагностики и хирургического лечения. Особое значение имеет определение локализации основания опухоли, а также установление оптимальной ширины границы резекции и глубины инвазии стенки трахеи или бронха для профилактики рецидива заболевания и обеспечения возможности проведения реконструктивных органосохраняющих операций.

Вследствие этого целью нашей работы стало повышение эффективности диагностики и лечения больных карциноидными опухолями трахеобронхолегочной системы.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие задачи: 1) изучить особенности карциноидных опухолей трахеобронхолегочной системы для оптимизации методов их диагностики и радикального органосохраняющего хирургического лечения; 2) провести сравнительный анализ диагностической эффективности МСКТ органов грудной клетки и видеотрахеобронхоскопии с целью определения необходимости внедрения интраоперационной диагностической бронхотомии как обязательного, дополнительного и наиболее информативного метода уточнения локализации основания (ножки) опухоли и выбора оптимального варианта хирургического лечения; 3) изучить частоту и глубину инвазии карциноидных опухолей в стенку трахеи, бронха и окружающие ткани в области основания опухоли для определения возможности проведения эндоскопического лечения в качестве радикального метода; 4) изучить возможности и целесообразность применения реконструктивно-

пластических операций в хирургическом лечении карциноидов трахеобронхолегочной системы с учётом минимальной ширины края резекции, отдаленных онкологических и функциональных результатов лечения.

В основе диссертации лежит проведенный ретроспективный анализ медицинской документации 121 пациента с диагнозом нейроэндокринная (карциноидная) опухоль трахеи, бронхов или легких, которые прошли обследование и лечение в хирургической клинике ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России с 1974 г. по 2024 г. Критериями включения в исследование были три условия: 1 - больные в возрасте старше 18 лет; 2 - наличие медицинской документации больных (истории болезней, амбулаторные карты); 3 - больные после проведенного радикального хирургического лечения.

Таким образом, в исследование были включены 108 пациентов, которым проведены радикальные операции по поводу карциноидных опухолей трахеи, бронхов и лёгкого. Из них 90 имели центральную форму опухоли, 18 – периферическую. Среди исследуемых пациентов преобладали женщины – 69 (63,9%), мужчины - 39 (36,1%), соотношение составило 1,8:1. Типичные карциноидные опухоли (G1) были выявлены у 71 (65,7%) больного, атипичные (G2) – у 37 (34,3%), среди мужчин и женщин они распределялись примерно одинаково. Медиана наблюдения среди всех больных составила – 7,8 лет.

Диссертационное исследование проводилось в основном на мультиспиральных компьютерных томографах «AQUILION Lightning SP, CT», Canon (Toshiba) «AQUILION 16», «General Electric» «Optima CT 660», Toshiba «Vantag Titan». И использовалось видеоэндоскопическое оборудование «Olympus Medical Systems Corporation EVIS EXERA III» (CV-190 PLUS; CLV 190, Pentax EPK-1000, Fujinon Light Source XL-4450 и Processor VP-4450 HD), и с использованием бронхоскопов (Pentax EB-1575K, Fujinon EB-530 S, OLIMPUS BF-Q190, и BF-P190).

Морфологическое исследование фрагментов ткани опухоли, фиксированных 10% забуференным формалином, включало в себя микроскопическое исследование серийных срезов, окрашенных рутинным способом (гематоксилин-эозин). С целью

дифференциальной диагностики нейроэндокринной природы и оценки степени злокачественности опухоли применялось иммуногистохимическое исследование. Процесс ИГХ окрашивания производили в иммуногистостейнере Leica BOND MAX. Использовали следующий набор маркеров: Ki-67 (клон MIB-1), Cytokeratin AE1/AE3, Cytokeratin 7, Cytokeratin 18, Thyroid Transcription Factor, Synaptophysin, Chromogranin A, CD56, (производство фирмы «DAKO»). Степень злокачественности нейроэндокринных опухолей оценивали на основании показателя индекса пролиферативной активности Ki-67, расчет которого проводился в опухолевых клетках с наибольшей пролиферативной активностью в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 года.

Формирование базы данных и статистическая обработка данных осуществлялась в программах Microsoft Office Excel и Word 2010, Statistica 10. Результаты 5-летней общей и безрецидивной выживаемости, а также анализ и построение кривых выживаемости осуществлялись по методу Kaplan-Meier с построением графиков, отражающих функцию вероятности дожития или наступления летального исхода в исследуемый временной промежуток. Точный тест Фишера, t-критерий Стьюдента и Хи квадрат Пирсона применялись для сравнения значений в двух выборках. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Также был осуществлен расчет чувствительности для каждого изучаемого метода диагностики.

В работе проведена оценка диагностической ценности основных методов исследования карциноидной опухоли трахео-бронхолёгочной системы. Сравнительный анализ результатов МСКТ органов грудной клетки (чувствительность метода – 72,2%), видеотрахеобронхоскопии (чувствительность метода – 82,9%), интраоперационной трахео- и бронхотомии (чувствительность метода – 100%) с морфологическим исследованием операционного материала показал, что наиболее эффективными методами определения истинной местной распространенности карциноида и установления локализации его основания, а также планирования варианта хирургического лечения явилась диагностическая

интраоперационная трахео- и бронхотомия. Результаты интраоперационной трахео- и бронхотомии полностью совпали с данными патоморфологического исследования послеоперационного материала.

Используя технику интраоперационного уточнения основания (ножки) опухоли у 18 больных (20,0%) из 90 радикально оперированных, удалось выполнить изолированные резекции трахеи и бронхов с полным сохранением легкого. У 52 (57,8%) пациентов были выполнены органосохраняющие реконструктивные операции на трахее и бронхах в сочетании с лобэктомией, билобэктомией или сегментэктомией. У остальных 20 (22,3%) больных с центральным и 18 (100%) с периферическим карциноидом радикальность операций была достигнута выполнением стандартных резекций лёгких.

При хирургическом лечении карциноидных опухолей трахео-бронхолёгочной системы в основном выполнялся стандартный объем лимфаденэктомии, согласно клиническим рекомендациям 2021г. по лечению злокачественных новообразований (ЗНО) бронхов и легкого. Из 108 радикально оперированных больных карциноидными опухолями при гистологическом исследовании удалённых регионарных лимфатических узлов метастазы были выявлены в 8 (7,4%) наблюдениях: при типичном карциноиде у 1, атипичном – у 7 больных. У одного больного степень поражения лимфатических узлов соответствовал N2, выполнена пневмонэктомия с клиновидной резекцией бифуркации трахеи. У остальных 7 пациентов степень поражения лимфатических узлов соответствовал N1. У двух больных выполнены стандартные пневмонэктомии, у 3 других – стандартные лобэктомии, а у остальных 2 пациентов выполнены изолированные циркулярные резекции (у 1 – трахеи, у 1 – главного бронха).

Послеоперационные осложнения отмечены у 3 (3,3%) больных с центральным карциноидом и у 2 (11,1%) с периферическим. У одной больной с центральным карциноидом после клиновидной резекции левого главного и верхнедолевого бронха выявлено нарушение вентиляции верхней доли левого легкого, которое удалось устранить после реторакотомии путем проведения изолированной циркулярной резекции дистальных отделов левого главного, верхнедолевого и

нижнедолевого бронхов с наложением полибронхиального анастомоза. У другой больной после изолированной циркулярной резекции промежуточного среднедолевого и нижнедолевого бронхов с наложением межбронхиального полианастомоза отмечено небольшое рубцовое сужение анастомоза без клинических проявлений. У третьего больного была отмечена длительная негерметичность легкого после видеоторакоскопической нижней лобэктомии справа с клиновидной резекцией промежуточного и нижнедолевого бронхов, в течение 1 месяца находился на активной аспирации. У 2 больных с периферическим карциноидом отмечено незначительное внутриплевральное кровоотечение (до 100 мл), которое было устранено после проведения реторакотомии и гемостаза.

При изучении глубины инвазии стенки бронха нами было установлено, что независимо от степени злокачественности карциноида (G1, G2), опухоль прорастает всю стенку бронха у 36 больных (64,3%), а 24 (66,7%) из них – прилежащие структуры: адвентицию стенки бронха, ткань легкого, близлежащие бронхи, жировую клетчатку средостения, перикард. При сравнении прорастания стенки бронха у двух групп с типичным и атипичным карциноидом статистически значимые отличия ($p = 0,044$). Атипичный карциноид врастал в стенку бронха статистически достоверно чаще, чем типичный. Из этого следует, что больше, чем в половине случаев эндотрахиальное или эндобронхиальное удаление опухоли было бы нерадикальным.

По результатам патоморфологического заключения после хирургического лечения также была изучена ширина края резекции в проксимальном направлении от макроскопической границы опухоли у 56 (62,2%) больных из 90 радикально прооперированных. Стоит отметить, что должным образом этот вопрос ранее не изучался. У 30 (53,6%) исследуемых больных из 56 – протяженность края резекции варьировала от 2 мм до 5 мм. При этом гистологически край резекции у всех больных был негативным (R0), что позволило нам, с соблюдением всех правил абластики, определить, что минимальный отступ от основания опухоли при резекции должен составлять 3 мм и более при всех типах карциноидов.

Отдаленные результаты нами оценены у 60 (66,7%) больных с центральным и у 14 (77,8%) с периферическим карциноидом. Медиана наблюдения среди всех больных составила – 7,8 лет. Медиана общей и безрецидивной выживаемости по всем формам и типам карциноида не достигнута из-за низкой летальности. Это указывает на относительно благоприятный прогноз и высокую выживаемость в исследуемой группе больных.

При анализе выживаемости было установлено, что при всех типах центральных карциноидов общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемости статистически значимо выше, чем при периферических карциноидах (ОВ ($p=0,056$); БРВ ($p=0,024$)). Общая 5-ти летняя выживаемость при центральном карциноиде составила – $96,2 \pm 2,6 \%$, БРВ – $92,4 \pm 3,6\%$. При периферическом: общая 5-ти летняя выживаемость – $82,5 \pm 1,1\%$, БРВ – $75,5 \pm 1,2\%$. Сопоставимость групп была оценена по возрасту, полу и морфологическому типу карциноида. Отмечены статистически достоверные отличия по возрасту ($p=0,033$). В частности, медиана возраста при центральном карциноиде была значительно ниже (49,5 лет), чем при периферическом карциноиде — 56,5 лет. Однако, по полу ($p=0,960$) и типу опухоли ($p=0,548$) группы статистически достоверно не отличались. Учитывая, что возраст не является фактором плохого прогноза выживаемости при данном типе опухоли и учитывая, что в большей степени на выживаемость влияет морфологический тип карциноида, можно утверждать, что группы сопоставимы.

При сравнении показателей выживаемости центрального типичного и атипичного карциноидов общая и безрецидивная выживаемость наблюдения была также статистически значимо выше (100%) при типичном карциноиде. При атипичном центральном карциноиде общая 5-ти летняя выживаемость составила $85,8\% \pm 7,6\%$ ($p=0,041$), а безрецидивная – $81,6\% \pm 8,3\%$ ($p=0,012$).

Также была оценена выживаемость среди пациентов с центральным карциноидом после реконструктивно-пластических и стандартных операций. Общая 5-ти летняя выживаемость у больных после реконструктивно-пластических операций была статистически значимо выше ($97,3 \pm 7,9\%$), чем при стандартных – ($92,0 \pm 2,2\%$) ($p=0,05$). При анализе 5-ти летней безрецидивной выживаемости у

больных после реконструктивно-пластических операций ($92,1 \pm 4,0\%$) и при стандартных операциях ($92,0 \pm 7,9\%$) статистически значимых различий не выявлено ($p=0,70$). Сопоставимость групп была также оценена по возрасту, полу и морфологическому типу карциноида. По полу ($p=0,773$) и возрасту ($p=0,160$) группы статистически достоверно не отличались. Однако, есть статистические достоверные различия по типу карциноида ($p=0,009$). Учитывая, что по морфологическому типу опухоли подходы к хирургическому лечению не различались, можно утверждать, что группы сопоставимы.

Местных и регионарных лимфогенных рецидивов у радикально прооперированных больных не наблюдалось. Отдаленное метастазирование выявлено у 7 больных (6,5 %): у 4 (4,4%) - с центральным атипичным карциноидом; у 2-х с периферическим типичным карциноидом и у 1 пациента с периферическим атипичным карциноидом. В основном метастатическое поражение отмечалось в костях (71,4%), печени (42,8%) и легких (28,6%). Трем больным специфическое лечение не проводилось, ввиду отказа самих пациентов или по общим противопоказаниям. Одной больной проведена радиотерапия стронцием и атипичная резекция печени, другому пациенту многократно выполнялась термоабляция метастатических очагов печени. Двум другим – проводилась лучевая и химиотерапия. Один больной жив без проявлений прогрессирования, остальные больные умерли.

Для оценки отдалённых функциональных результатов хирургического лечения у больных с карциноидными опухолями лёгких обследованы 10 пациентов. Трое – после радикальных изолированных реконструктивных резекций трахеи и бронхов и 7 больных после органосохраняющих бисегментэктомий и лобэктомий с клиновидной и циркулярной резекцией бронхов. При оценке состояния дыхательной функции пациентов после изолированных резекций оказалось, что функция обоих лёгких была полностью сохранена. При этом разница функции между правым и левым легким при изолированных резекций трахеи и бронхов составила в среднем 2%. После органосохраняющих лобэктомий с резекцией и пластикой бронхов выявлено относительное снижение перфузии лёгкого на

стороне операции от 32% до 52%, средний показатель составил 39,6%. При спирографии: среднее значение ФЖЕЛ после изолированных резекций составила 76%, после лобэктомий с клиновидной резекцией 67,3%. Индекс Тиффно после лобэктомий и изолированных резекциях трахеи и бронхов не имел существенных различий (89,9% и 86,7% соответственно).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что интраоперационная трахеотомия и/или бронхотомия являются высокоинформативными дополнительными методами для определения локализации основания опухоли. По результатам работы напрашивается вывод о том, что применение усовершенствованной нами интраоперационной трахеотомии и/или бронхотомии и минимальный отступ от основания опухоли (от 3 мм) расширяют возможности применения радикальных органосохраняющих реконструктивно-пластических операций с сохранением всей функции легкого. Эндотрахеальное и эндобронхиальное лечение может быть использовано только как паллиативное или вариант хирургического лечения у ослабленных больных.

ВЫВОДЫ

1. Карциноидные опухоли в 83,3% случаев имеют преимущественно центральную форму роста с преобладанием экзофитного компонента (49,4%), при этом в 64,3% выявлены инвазия и прорастание прилежащих структур в области основания (ножки) опухоли.

2. Установлено, что чувствительность метода МСКТ при определении распространённости опухоли и локализации её основания составила 72,2%, а ВТБС — 82,9%. Дополнительная интраоперационная трахеотомия и/или бронхотомия повышают общую диагностическую эффективность определения локализации основания карциноидной опухоли и его размеров до 100%.

3. При изучении патоморфологических данных выявлено, что только в 35,7% случаев основание опухоли ограничивалось разрастанием в пределах слизистой оболочки трахеи и бронха. В 64,3% случаев опухоль, прорастая стенку бронха или трахеи в прилежащие структуры (в адвентициальную оболочку бронха, ткань легкого, жировую клетчатку средостения, перикард и другие органы), ограничивает возможность выполнения ее радикального эндоскопического удаления.

4. По результатам патоморфологического исследования установлено, что 3 мм является оптимальным минимальным хирургическим отступом при всех типах карциноидов для увеличения возможности применения реконструктивно-пластических операций, в том числе с полным сохранением ткани легкого. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения выявил превалирование положительных результатов состояния функции легких после изолированных резекций в сравнении с результатами лобэктомий с клиновидной резекцией бронха. По результатам пневмосцинтиграфии выявлены функциональные различия между правым и левым легким: после изолированных резекций — 2% и после лобэктомий 39,6%; при спирометрии среднее значение ФЖЕЛ после изолированных резекций составило 76%, а после лобэктомий с клиновидной резекцией — 67,3%.

5. Выполнение реконструктивно-пластических операций при центральном карциноиде способствовало увеличению показателей общей выживаемости (97,3%) по сравнению с результатами при стандартных операциях (92,0%), $p=0,05$. Безрецидивная выживаемость статических различий не имела- 92,1%, и 92,0%. При всех типах центральных карциноидов общая и безрецидивная выживаемость статистически выше (96,2%, и 92,4%, $p=0,056$), чем при периферических карциноидах (82,5% и 75,5%, $p=0,024$). Подобная зависимость общей и безрецидивной 5-летней выживаемости прослеживались и при наличии типичного (100%) и атипичного карциноидов (85,8%, $p=0,041$ и 81,6%, $p=0,012$), что указывает на относительно благоприятный прогноз и достаточно высокую выживаемость в исследуемых группах больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Интраоперационная трахеотомия и бронхотомия должны применяться как обязательный дополнительный диагностический метод с целью повышения эффективности других методов обследования для уточнения локализации основания (ножки) и формы роста карциноидной опухоли, а также для выбора оптимального объёма и варианта резекции и реконструкции трахеи, бронха и легкого.

2. Интраоперационную трахео- или бронхотомию рекомендовано производить после выделения поражённой трахеи или бронха у нижнего или верхнего полюса пальпируемой опухоли. Направление бронхотомического разреза выбирать с последующей возможностью его использования при резекции и реконструкции бронха или трахеи (задняя стенка бронха, передняя или боковая стенка трахеи, поперечным или косым разрезом). Края рассечённой трахеи или бронха взять на лигатуры и после осмотра опухоли по возможности «вывихнуть» ее в операционную рану для определения основания опухоли, линии, варианта, объёма резекции и реконструкции трахео-бронхиального дерева.

3. Учитывая, что эндобронхиальное лечение при центральных карциноидах не может расцениваться радикальным, его следует рассматривать только как этап подготовки к хирургическому лечению. Как самостоятельный метод лечения эндобронхиальные резекции применяются лишь с паллиативной или симптоматической целью у ослабленных пациентов с небольшим сроком прогнозируемой жизни либо при наличии системной диссеминации опухоли.

4. При центральных карциноидах приоритетным вариантом хирургического лечения следует рассматривать реконструктивно-пластические операции. При стадиях I-IIA и расположении опухоли в трахее и бронхах I и II порядка использовать изолированные фигурные, окончатые, клиновидные и циркулярные резекции с полным сохранение паренхимы легкого.

5. При карциноидах трахео-бронхолегочной системы минимальный край резекции от видимого края основания опухоли должен составлять не менее 3 мм.

Данный объем отступа позволяет сохранить все законы абластики и чистоту края резекции.

ПРИЛОЖЕНИЕ №1. Стадирование рака легкого по международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (8-е издание, 2017).

Скрытая карцинома	TX	T0	M0
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA1	T1a(mi) / T1a	N0	M0
Стадия IA2	T1b	N0	M0
Стадия IA3	T1c	N0	M0
Стадия IB	T2a	N0	M0
Стадия IIA	T2b	N0	M0
Стадия IIB	T1a-c / T2a / T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T1a-c / T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0 / N1	M0
Стадия IIIB	T1a-c / T2a-b	N3	M0
	T3 / T4	N2	M0
Стадия IIIC	T3 / T4	N3	M0
Стадия IVA	Любой T	Любой N	M1a / M1b
Стадия IVB	Любой T	Любой N	M1c

* Tis – карцинома *in situ*; T1a(mi) – минимально инвазивная карцинома.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACS – (American Cancer Society) Американское онкологическое сообщество

APUD – аббревиатура на английском языке: Amine – амины, Precursor – предшественник, Uptake – поглощение, Decarboxylation – декарбоксилирование

DIPNECH – (Diffuse Idiopathic Pulmonary NeuroEndocrine Cell Hyperplasia) диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток

G – (Grade) Степень злокачественности

MEN1 – (Multiple Endocrine Neoplasia type 1) Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа

NCCN – (National Comprehensive Cancer Network) Национальная комплексная онкологическая сеть

SEER – (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Программа эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов

R – (Residual) Наличие или отсутствие остаточной опухоли после лечения

RECIST – (Response evaluation criteria in solid tumours) Критерии оценки ответа солидных опухолей

RUSSCO – (Russian Society of Clinical Oncology) Российское общество клинической онкологии

АК – атипичные карциноиды

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БДУ – без дополнительных условий

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВИП – вазоактивный интестинальный полипептид

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВТБС – видеотрахеобронхоскопия

ДЛТ/ЛТ – дистанционная лучевая терапия/лучевая терапия

Ед. НУ – единицы Хаунсфильда («рентгеновская плотность»)

ЗНО – злокачественные новообразования

ИГХ исследование – иммуногистохимическое исследование

ИФН- α – интерферон- α

КЛ – карциноид легкого

КНЭК – крупноклеточная нейроэндокринная карцинома

КТ – компьютерная томография

ЛУ- лимфатические узлы

МРЛ – мелкоклеточный рак легкого

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

НЭН – нейроэндокринные неоплазии

НЭО – нейроэндокринные опухоли

ОВ – общая выживаемость

ОГК – органов грудной клетки

ПК – периферический карциноид

ПМР – первично-множественный рак

ПОДПА – поглощение и декарбоксилирование предшественников аминов

ПХТ/ХТ – полихимиотерапия/химиотерапия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СТ – соматотропный гормон

ТК – типичные карциноиды

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких

ХЛ – хирургическое лечение

ЦК – центральный карциноид

ЭБЛ – эндобронхиальное лечение

ЭОП – электронно-оптический преобразователь

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. WHO classification of tumours. 5th ed. Thoracic tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2021. -555 p.
2. Орел Н. Ф., Горбунова В. А., Емельянова Г. С., Жабина А. С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей лёгких и тимуса // Злокачественные опухоли. 2016. № 4 (спецвып. 2). - С. 45–54.
3. Laennec R. Traité de l'auscultation médiate et des maladies des poumons et du cœur. Paris: Chaude, 1831. - P. 183–197.
4. Mueller H. Zur Entstehungsgeschichte der Bronchialerweiterungen: Inaug. diss. Univ. Halle: A. Busch, 1882. – P. 43.
5. Killian G. Ueber directe Bronchoscopie // Münchener medizinische Wochenschrift, 1898. - Vol. 45. - P. 844–847.
6. Jackson C. Endothelioma of the right bronchus removed by peroral bronchoscopy // Am. J. Med. Sci, 1917. - Vol. 153. - P. 371–375.
7. Kramer R. Adenoma of the bronchus // Ann. otol. rhinol. laryngol, 1930. - Vol. 39. - P. 689–695.
8. Hamperl H. Über gutartige Bronchialtumoren (Cylindrome und Carcinoide) // Virchows Archiv A, 1937. - P. 300–346.
9. Перельман М. И., Ефимов Б. И., Бирюков В. Ю. Доброкачественные опухоли лёгких. М.: Медицина, 1981. - 240 с.
10. Oberndorfer S. Karcinoid tumoren des Dünndarms // Frankf. Z. Pathol, 1907. Vol 1. - P. 423–429.
11. Кригер А. Г. Хирургическая панкреатология. М.: РИА «Внешторгиздат», 2021. - 332 с.
12. Lawrence J., van Ranst L., Lloyd R., et al. Chromogranin in bronchopulmonary neuroendocrine cells: immunocytochemical detection in human, monkey, and pig respiratory mucosa // J. Histochem. Cytochem, 1987. - Vol. 35. - P. 113–118.

13. Кэплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2010. - 344 с.
14. World Health Organization. Histological typing of lung tumours. 2nd ed. Geneva: WHO, 1999. - 272 p.
15. Харченко В. П., Чхиквадзе В. Д. Хирургическое лечение больных с нейроэндокринными опухолями (карциноидами) трахеи, бронхов и лёгких // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена, 2019. - Т. 8, № 6. - С. 407–412. DOI: 10.17116/onkolog20198061407.
16. Карташов С. З., Кабанов С. Н., Непомнящая Е. М., Лазутин Ю. Н. и др. Бронхолёгочные карциноиды // Изв. высш. учеб. заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки, 2006. - № 15. - С. 15–19.
17. Чхиквадзе В. Д., Чаптыкова С. Ю., Болотина Н. А. Особенности хирургического лечения центрального карциноида трахеи и бронхов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова, 2023. - № 10. - С. 78–87. DOI: 10.17116/hirurgia202310178.
18. Трахтенберг А. Х., Колбанов К. И., Франк Г. А., Соколов В. В. и др. Особенности диагностики и лечения карциноидных опухолей лёгких // Практическая пульмонология, 2009. - № 1. - С. 2–6.
19. Hendifar A. E., Marchevsky A. M., Tuli R. Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease // J. Thorac. Oncol, 2017. - Vol. 12, № 3. - P. 425–436. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.11.2222. PMID: 27890494.
20. Brokx H. A., Paul M. A., Postmus P. E., Sutedja T. G. Long-term follow-up after first-line bronchoscopic therapy in patients with bronchial carcinoids // Thorax, 2015. - Vol. 70, № 5. - P. 468–472.
21. Reuling E. M. B. P., Dickhoff C., Plaisier P. W., Bonjer H. J., Daniels J. M. A., et al. Endobronchial and surgical treatment of pulmonary carcinoid tumors: a systematic literature review // Lung Cancer, 2019. - Vol. 134. - P. 85–95. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.04.016.

22. Perikleous P., Mayer N., Finch J., Beddow E., et al. Treatment of pulmonary carcinoid tumors with bronchoscopic cryotherapy: a 28-year single-center experience // J. Bronchology Interv. Pulmonol, 2022. - Vol. 29, № 1. - P. 71–82. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000791. PMID: 34261879.

23. Сушко А. А., Прокопчик Н. И., Куль С. А., Можейко М. А. и др. Аспекты диагностики и варианты хирургического лечения карциноидных опухолей лёгких // Журнал Гродненского государственного медицинского университета, 2020. - Т. 18, № 4. - С. 402–409. DOI: 10.25298/2221-8785-2020-18-4-402-409.

24. Паршин В. Д., Русаков М. А., Паршин А. В., Зулуфова И. Д. Хирургия карциноидной опухоли лёгких, бронхов и трахеи // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова, 2021. - № 9. - С. 5–11. DOI: 10.17116/hirurgia20210915.

25. Петровский Б. В., Перельман М. И., Королёва Н. С. Трахеобронхиальная хирургия. М.: Медицина, 1978. - 368 с.

26. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2024. - 316 с.

27. Трахтенберг А. Х., Чиссов В. И., Франк Г. А. Нейроэндокринные опухоли лёгких: научно-практическое издание. М.: Практическая медицина, 2012. - 200 с.

28. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого, 2021. - 56 с.

29. Лактионов К. К., Артамонова Е. В., Борисова Т. Н., Бредер В. В. и др. Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого // Современная онкология, 2022. - Т. 24, № 3. - С. 269–304.

DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201048.

30. Lauweryns J., Cokelaere M., Theunynck P. Neuroepithelial bodies in the respiratory mucosa of various mammals: a light-optical, histochemical and ultrastructural investigation // Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat, 1972. - Vol. 135. - P. 569–592.

31. Gould V., Linnoila R., Memoli V., et al. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms // *Lab. Invest*, 1983. - Vol. 49. - P. 519–537.
32. Ястребова Е. С., Простов М. Ю., Комарова Л. Е. и др. Эпидемиология нейроэндокринных опухолей и социально-клинический портрет пациентов... // В кн.: Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения: практическое руководство / под ред. В. А. Горбуновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - С. 45–57.
33. Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли, 2021. - 112 с.
34. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update // *Arch. Pathol. Lab. Med*, 2010. - Vol. 134, № 11. - P. 1628–1638. DOI: 10.5858/2009-0583-RAR.1.
35. Prinzi N., Rossi R. E., Proto C., et al. Recent advances in the management of typical and atypical lung carcinoids // *Clinical Lung Cancer*, 2021. - Vol. 22, № 3. - P. 161–169. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.12.004.
36. Тер-Ованесов М. Д., Полоцкий Б. Е. Карциноидные опухоли торакальной локализации – современное состояние проблемы // *Практическая онкология*, 2005. - Т. 6, № 4. - С. 220–226.
37. Kasajima A., Klöppel G. Neuroendocrine tumor G3 of bronchopulmonary origin and its classification // *Pathol. Int*, 2022. - Vol. 72, № 10. - P. 488–495. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-81-93.
38. Моисеенко Ф. В., Артамонова Е. В., Горбунова В. А., Делекторская В. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий лёгких и тимуса. Ч. 1 // *Злокачественные опухоли*, 2023. - Т. 13, № 3s2. - С. 89–99. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-89-99.
39. Cattoni M., Vallieres E., Brown L. M., Sarkeshik A. A., et al. External validation of a prognostic model of survival for resected typical bronchial carcinoids // *Ann. Thorac. Surg*, 2017. - Vol. 104, № 4. - P. 1215–1220.
40. Cattoni M., Vallieres E., Brown L. M., Sarkeshik A. A., et al. Improvement in TNM staging of pulmonary neuroendocrine tumors requires histology and regrouping of tumor size // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*, 2018. - Vol. 155, № 1. - P. 405–413.

41. Filosso P. L., Rena O., Donati G., et al. Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome // J. Thorac. Cardiovasc. Surg, 2002. - Vol. 123. - P. 303–309.
42. Kayser K., Kayser C., Rahn W., Bovin N. V., et al. Carcinoid tumors of the lung: immuno- and ligandohistochemistry // J. Surg. Oncol, 1996. - Vol. 63. - P. 99–106.
43. Гуторов С. Л. Некоторые аспекты клиники и лечения карциноида // Трудный пациент, 2006. - Т. 4, № 11. - С. 18–23.
44. Hage R., de la Rivière A. B., Seldenrijk C. A., et al. Update in pulmonary carcinoid tumors: a review article // Ann. Surg. Oncol, 2003. - Vol. 10. - P. 697–704. DOI: 10.1245/ASO.2003.09.019.
45. Kulke M. H. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease // Cancer Treat. rev, - 2003. - Vol. 29. - P. 363–370.
46. Гуревич Л. Е., Воронкова И. А., Марова Е. И., Рожинская Л. Я. и др. Клинико-морфологическая характеристика АКТГ-продуцирующих опухолей... // Альманах клинической медицины, 2017. - Т. 45, № 4. - С. 289–301. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-289-301.
47. Харченко В. П., Чхиквадзе В. Д., Шевченко С. А., Сотников В. М. и др. Клиническое наблюдение успешного комбинированного лечения АКТГ-продуцирующего карциноида лёгкого // Технологии живых систем, 2009. - Т. 6, № 5. - С. 65–68.
48. Aniszewski J. P., Young W. F., Thompson G. B., et al. Cushing syndrome due to ectopic ACTH secretion // World J. Surg, 2001. - Vol. 25. - P. 934–940.
49. Godshall D. The carcinoid syndrome: an unusual cause of valvular heart disease // J. Emerg. Med, 2001. - Vol. 21. - P. 21–25.
50. Okike N., Bernatz P. E., Payne W. S., Woolner L. B., et al. Bronchoplastic procedures in the treatment of carcinoid tumors of the tracheobronchial tree // J. Thorac. cardiovasc. surg, 1978. - Vol. 76. - P. 281–291.
51. Солодкий В. А., Чхиквадзе В. Д., Нуднов Н. В., Черниченко Н. В., Чаптыкова С. Ю. и др. Трудности диагностики карциноидных опухолей

трахеобронхолёгочной системы // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии, 2024. - № 3. - С. 150–165. EDN: ZLWSBC.

52. Grillo H. C. Surgery of the trachea and bronchi. Hamilton; London: BC Decker Inc., 2004. - 456 p.

53. Squerzanti A., Basteri V., Antinolfi G., et al. Bronchial carcinoid tumors: clinical and radiological correlation // Radiol. Med., 2002. - Vol. 104, № 4. - P. 273–284.

54. Zidi A., Douira W., Hantous-Zannad S., et al. Imaging of bronchial carcinoid tumors: 20 cases // Rev Pneumol Clin, 2006. - Vol. 62, № 6 Pt 1. - P. 380–385.

55. Bhalla D., Naranje P., Bhalla A. S., Arava S., et al. Predicting histology of tracheobronchial neoplasms: a CT-based differentiation model // Current Problems in Diagnostic Radiology, 2022. - Vol. 51, № 2. - P. 189–195. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2021.03.018.

56. Paillas W., Mono-Sibilot D., Lantuejoul S., et al. Bronchial carcinoid tumors: role of imaging for diagnosis and local staging // J. Radiol, 2004. - Vol. 85, № 10 Pt 1. - P. 1711–1719.

57. Нуднов Н. В., Чхиквадзе В. Д., Конторович Д. С. Лучевые методы в диагностике и определении тактики хирургического лечения первично-множественного карциноида лёгких // Вестник рентгенологии и радиологии, 2021. - Т. 102, № 4. - С. 227–231. DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-4-227-231.

58. Алексеева Т. Р., Смирнова Е. А., Чистякова О. В., Райхлин Н. Т. и др. Лучевая диагностика нейроэндокринных опухолей лёгкого [Электронный ресурс] // Фарматека для практикующих врачей, 2011. - № 16. URL: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8257> (дата обращения: 10.12.2022).

59. Бурякина С. А., Кармазановский Г. Г., Волеводз Н. Н., Пикунов М. Ю. и др. КТ-признаки нейроэндокринных опухолей лёгких и их взаимосвязь с АКТГ-эктопическим синдромом // Russian Electronic Journal of Radiology, 2018. - Т. 8, № 4. - С. 56–72. DOI: 10.21569/2222-7415-2018-8-4-56-72.

60. Jindal T., Kumar A., Venkitaraman B., Dutta R., Kumar R. Role of 68Ga-DOTATOC PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoids // Korean J. Intern. Med, 2010. - Vol. 25, № 4. - P. 386–391.

61. Орел Н. Ф., Артамонова Е. В., Горбунова В. А., Делекторская В. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий лёгких и тимуса // Злокачественные опухоли, 2020. - Т. 10, № 3s2. - С. 5–18. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-05.
62. Черниченко Н. В., Сусарев И. О., Мурзин Я. Ю., Чхиквадзе В. Д. и др. Карциноидные опухоли лёгких: взгляд бронхолога // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии, 2019. - Т. 19, № 4. - С. 173–181.
63. Харченко В. П., Галил-Оглы Г. А., Кузьмин В. И. Онкоморфология лёгких. М.: Медицина, 1994. 186 с.
64. Филиппов В. П., Черниченко Н. В. Бронхоскопия при заболеваниях лёгких. М.: БИНОМ, 2014. 184 с.
65. Tsuta K., Raso M. G., Kalhor N., et al. Histologic features of low- and intermediate-grade neuroendocrine carcinoma of the lung // Lung Cancer, 2011. - Vol. 71, № 1. - P. 34–43.
66. Черниченко Н. В., Лебедев В. А., Мурзин Я. Ю., Яровая Н. Ю. Бронхоскопия в диагностике периферического рака лёгких [Электронный ресурс]. URL: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v10/papers/chern_v10.htm (дата обращения: 24.05.2022).
67. Мурзин Я. Ю., Черниченко Н. В., Яровая Н. Ю., Темирганов З. С. Роль трансторакальной пункции в дифференциальной диагностике очаговых образований лёгких [Электронный ресурс] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии, 2012. - № 3 (12). - С. 2–8. URL: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v12/papers/chernich_v12.htm (дата обращения: 14.12.2022).
68. Двораковская И. В. Смешанные опухоли трахеи и бронхов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова, 1979. - № 2. - С. 56–59.
69. Ольховская И. Г. Опухоли трахеи, бронхов, лёгких // Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / под ред. Н. А. Краевского. М.: Медицина, 1982. - С. 214–238.

70. Travis W. D., Brambilla E., Burke A. P., et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2015. 412 p.

71. Делекторская В. В. Нейроэндокринные опухоли лёгкого: современная классификация и алгоритм морфологической диагностики // Успехи молекулярной онкологии, 2017. - Т. 4, № 2. - С. 46–58. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-46-58.

72. Гордышевский Т. И. Бронхоскопическое распознавание и лечение аденомы бронхов // Вестник оториноларингологии, 1957. - № 1. - С. 17–28.

73. Rabin C., Neuhof H. Adenoma of the bronchus // J. Thorac. Surg, 1949. - Vol. 18. - P. 149–163.

74. Пикин О. В., Трахтенберг А. Х., Соколов В. В., Рябов А. Б., Телегина Л. В., Колбанов К. И., Амиралиев А. М., Глушко В. А. Хирургическое лечение при карциноиде бронха с сохранением всего лёгкого // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова, 2015. - № 3. - С. 19–25. DOI: 10.17116/hirurgia2015319-25.

75. Левченко Е. В., Ергян С. М., Шутов В. А., Барчук А. С. Хирургические вмешательства с циркулярной резекцией бифуркации трахеи... // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова, 2016. - № 1. - С. 16–22. DOI: 10.17116/hirurgia20161216-22.

76. Порханов В. А., Поляков И. С., Бодня В. Н., Кононенко В. Б. и др. Циркулярная резекция бифуркации трахеи при различной лёгочной патологии... // Кубанский научный медицинский вестник, 2005. - № 1-2 (74-75). - С. 87–93.

77. Тонеев Е. А., Пикин О. В., Рябов А. Б., Зарипов Л. Р. и др. Способ дополнительного укрепления культи бронха после анатомической резекции лёгкого: патент RU 2766299 С2. 14.03.2022.

78. Кононец П. В., Григорчук А. Ю. Современные возможности торакоскопической хирургии в онкопульмонологии // Клиническая и экспериментальная хирургия, 2014. - Т. 3, № 5. - С. 19–27.

79. Трахтенберг А. Х., Франк Г. А., Соколов В. В. и др. Особенности диагностики и лечения карциноидных опухолей лёгких // Российский онкологический журнал, 2002. - № 4. - С. 4–10.

80. Соколов В. В., Телегина Л. В., Трахтенберг А. Х. и др. Эндобронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия при злокачественных опухолях трахеи и бронхов // Российский онкологический журнал, 2010. - Т. 15, № 3. - С. 4–9. DOI: 10.17816/onco39800.

81. Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Статешный О. Н. Изолированная бронхопластическая операция междолевой шпоры при карциноиде левого лёгкого // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова, 2023. - № 2. - С. 102–110. DOI: 10.17116/hirurgia2023021102.

82. Pikin O., Ryabov A., Sokolov V., et al. Two-stage surgery without parenchyma resection for endobronchial carcinoid tumor // Ann. Thorac. Surg, 2017. - Vol. 104, № 6. - P. 1846–1851.

83. Zhong C. X., Yao F., Zhao H., Shi J. X., et al. Long-term outcomes of surgical treatment for pulmonary carcinoid tumors: 20 years' experience with 131 patients // Chin. Med. J, 2012. - Vol. 125, № 17. - P. 3022–3026.

84. Fadel E., Yildizeli B., Chapelier A. R., Dicenta I., et al. Darteville sleeve lobectomy for bronchogenic cancers: factors affecting survival // Ann. Thorac. Surg, 2002. - Vol. 74, № 3. - P. 851–858.

85. Brokx H. A., Paul M. A., Postmus P. E., Sutedja T. G. Long-term follow-up after first-line bronchoscopic therapy in patients with bronchial carcinoids // Thorax, 2015. - Vol. 70, № 5. - P. 468–472.

86. Boyaci H., Cortuk M., Gul S., Tanriverdi E., et al. Results of bronchoscopic excision in typical carcinoid tumors of the lung in Turkey // Medicinski Glasnik, 2017. - Vol. 14, № 1. - P. 61–66.

87. Cavaliere S., Foccoli P., Toninelli C. Curative bronchoscopic laser therapy for surgically resectable tracheobronchial tumors: personal experience // J. Bronchol, 2002. - Vol. 9, № 2. - P. 90–95.

88. Neyman K., Sundset A., Naalsund A., Espinoza A., et al. Endoscopic treatment of bronchial carcinoids in comparison to surgical resection: a retrospective study // J. Bronchology Interv. Pulmonol, 2012. - Vol. 19, № 1. - P. 29–34.

89. Schreurs A. J., Westermann C. J., Bosch J. M., et al. A twenty-five year follow-up of ninety-three resected typical carcinoid tumors of the lung // J. Thorac cardiovasc. surg, 1992. - Vol. 104. - P. 1470–1475.

90. Паршин В. Д., Русаков М. А., Паршин А. В., и др. Хирургия первичных опухолей трахеи // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова, 2022. - № 8. - С. 12–24. DOI: 10.17116/hirurgia202208112.

91. Beasley M. B., Thunnissen F. B., Brambilla E., et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases // Hum. pathol, 2000. - Vol. 31, № 10. - P. 1255–1265.

92. Brascia D., Marulli G. Surgical principles in the management of lung neuroendocrine tumors: open questions and controversial technical issues // Curr. Treat. Options Oncol, 2022. - Vol. 23, № 12. - P. 1645–1663. DOI: 10.1007/s11864-022-01026-3. PMID: 36269459.

93. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 2.2024. Fort Washington: NCCN, 2024. 160 p.

94. Caplin M. E., Baudin E., Ferolla P., et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: ENETS expert consensus and recommendations for best practice // Ann. oncol, 2015. - Vol. 26, № 8. - P. 1604–1620. DOI: 10.1093/annonc/mdv041.

95. American Cancer Society. Lung carcinoid tumor: detection, diagnosis & staging. [Электронный ресурс] URL: <https://www.cancer.org/> (дата обращения: 13.12.2024).

96. Zeng M. Classification and pathology of lung cancer // Surg. Oncol. Clin. N. Am, 2016. - Vol. 25, № 3. - P. 447–468.

97. Hemminki K., Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden // Cancer, 2001. - Vol. 92, № 8. - P. 2204–2210.

98. Crocetti E., Paci E. Malignant carcinoids in the USA: an epidemiological study with 6830 cases (SEER 1992–1999) // Eur. J. Cancer Prev, 2003. - Vol. 12, № 3. - P. 191–194.

99. Abdel-Rahman O., Ghosh S., Fazio N. Sex-based differences in the outcomes of patients with lung carcinoids // J. Comp. Eff. Res, 2022. - Vol. 11, № 7. - P. 523–531. DOI: 10.2217/cer-2021-0205.
100. Shah S., Gosain R., Groman A., Gosain R., et al. Incidence and survival outcomes in patients with lung neuroendocrine neoplasms in the United States // Cancers (Basel), 2021. - Vol. 13, № 8. - P. 1753. DOI: 10.3390/cancers13081753.
101. Aydin E., Yazici U., Gulgosteren M., Agackiran Y., et al. Long-term outcomes and prognostic factors of surgically treated pulmonary carcinoid: our institutional experience with 104 patients // Eur. J. Cardiothorac. Surg, 2011. - Vol. 39. - P. 549–554.
102. Yang Z., Wang Z., Duan Y., Xu S. Clinicopathological characteristics and prognosis of resected carcinoid tumors of the lung // Thorac. Cancer, 2016. - Vol. 7. - P. 633–638.
103. Barclay R., Swan N., Welsh T. Tracheal reconstruction without the use of grafts // Thorax, 1957. - Vol. 12. - P. 177–180.
104. Харченко В. П., Чхиквадзе В. Д. Способ пластики грудного отдела трахеи после резекции трахеи: авторское свидетельство № 992037. 23.03.1982.
105. Официальный бюллетень “Изобретения. Полезные модели”. Выпуск 16-2024 (28.05.2024 – 10.06.2024). М.: ФИПС, 2024. ISSN 2313-7436