

Редкое наблюдение и тактика лечения рецидива нейроэндокринного рака анального канала

Ю.А. Барсуков, Д.Ф. Ким, С.Л. Гуторов, С.С. Гордеев
ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Контакты: Дмитрий Феликсович Ким Kdf1976@rambler.ru

Представлено редкое клиническое наблюдение нестандартного многокомпонентного лечения пациентки, страдающей низкодифференцированным нейроэндокринным раком анального канала. Благодаря использованию современных методов лечения, включающих химиотерапию, локальную гипертермию, лучевую терапию, удалось добиться полной клинической регрессии рецидива нейроэндокринного рака. В статье приводится краткий обзор современного состояния проблемы лечения нейроэндокринных опухолей прямой кишки, обсуждаются возможности использования многокомпонентных схем лечения.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак анального канала, комбинированное лечение, локальная гипертермия, химиотерапия, лучевая терапия

A rare case of treatment policy for recurrent neuroendocrine carcinoma of the anal canal

Y.A. Barsukov, D.F. Kim, S.L. Guturov, S.S. Gordeyev

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A rare case of multicomponental treatment of low-differentiated anal neuroendocrine cancer is presented. By using combined treatment involving chemotherapy, local hyperthermia and radiotherapy a complete response of recurrent neuroendocrine cancer has been achieved. A review of modern methods of diagnostics and treatment of rectal neuroendocrine tumors is presented and possibilities of modern combined treatment are discussed.

Key words: anal neuroendocrine cancer, combined treatment, local hyperthermia, chemotherapy, radiotherapy

Как известно, нейроэндокринные опухоли (НЭО) могут поражать многие органы и имеют множество разновидностей [1–3]. НЭО прямой кишки являются относительно редким заболеванием, этиология которого по-прежнему неясна [2–6]. В последние годы отмечается существенный рост заболеваемости НЭО, большинство из которых составляют НЭО желудочно-кишечного тракта. По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Национального института рака США, за период наблюдения 1992–1999 НЭО прямой кишки составили 18,54% из всех НЭО и 27,44% из всех гастроинтестинальных НЭО [7]. Ретроспективные эпидемиологические и клинические исследования показали, что прямая кишка занимает 3-е место по частоте возникновения НЭО [8–11]. Классификация НЭО гастроинтестинального тракта проводится в соответствии с развитием из тех или иных отделов эмбриональной кишечной трубки, размером, степенью дифференцировки [11, 12]. Классификация Европейского общества по лечению НЭО (ENET) и Всемирной организации здравоохранения основана на оценке митотической активности (количество митозов на 10 полей зрения) или по индексу пролиферативной активности Ki-67. Согласно этим классификациям опухоли гастроинтестинального тракта разделяют на высокодифференцированные НЭО низкой степени пролиферативной активности

(G_1 — < 2 митозов на 10 полей зрения и Ki-67 < 3%), высокодифференцированные НЭО промежуточной степени пролиферативной активности (G_2 — 2–10 митозов на 10 полей зрения или Ki-67 от 3 до 20%), низкодифференцированные нейроэндокринные мелко-клеточные и крупноклеточные карциномы высокой степени пролиферативной активности (G_3 — > 20 митозов на 10 полей зрения или Ki-67 > 20%) [13–15]. Высокодифференцированные НЭО характеризуются низким пролиферативным потенциалом, способностью секретировать биологически активные вещества и низкой чувствительностью к химиотерапии (ХТ). К этой группе могут быть отнесены НЭО разного происхождения, опухоли из хромоффинных клеток (феохромцитомы), медулярный рак щитовидной железы. НЭО являются высокозлокачественными, имеют высокий пролиферативный потенциал, чувствительны к ХТ и лучевой терапии (ЛТ). К этой группе может быть отнесен мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный и крупноклеточный рак толстой кишки [3, 16].

Стадирование НЭО толстой кишки проводится на основании классификации TNM, которая учитывает размеры опухоли, глубину инвазии, наличие региональных и отдаленных метастазов [13, 14]. Формирование диагноза основывается на оценке первичной опухоли с использованием эндоскопического исследования с биопсией и гистологическим иммуногистохимическим исследова-

нием, трансректальной эндосонографии и оценке возможного метастазирования с помощью ультразвукового исследования органов брюшной и грудной полости (при необходимости магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ)). При подтвержденном диагнозе НЭО и наличии клиники, характеризующейся наличием определенных клинических синдромов (синдром Золингера—Элисона, гипергликемия, синдром Вернера—Моррисона, синдром глюкагономы), обусловленной выделением вазоактивных гормонов (серотонина, гастрина, инсулина, вазоактивного интестинального пептида), оценивается уровень функциональной активности опухоли, исследованием уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты, хромогранина А, синаптофизина, нейронспецифической енолазы [5, 7, 8, 18]. Только менее 1% НЭО толстой кишки продуцируют и секретируют серотонин или другие биоактивные гормоны и сопровождаются клиническими синдромами, поэтому рутинное исследование на наличие вазоактивных гормонов не показано [17]. Тактика лечения больных НЭО толстой кишки зависит от стадии опухолевого процесса, глубины инвазии опухоли и наличия региональных и отдаленных метастазов. По рекомендациям Национального института рака США, при размере первичной опухоли до 2 см выполняется эндоскопическая трансанальная резекция опухоли, при размере первичной опухоли > 2 см и/или метастатическом поражении других органов выполняются стандартные резекции органов с последующей химиолучевой терапией (с применением интерферона, препаратов платины, этопозида, препаратов фторпиримидинового ряда, темозоломида, аналогов соматостатина) [19]. В настоящее время активно изучаются режимы с включением иринотекана, препаратов таргетной группы, включая иматиниб, антиангиогенные препараты, ингибиторы тирозинкиназы и др. Результаты этих клинических исследований ожидаются в ближайшее время [3, 4, 7, 8].

Прогноз зависит от места локализации первичной опухоли, дифференцировки и стадии. Для высокодифференцированных НЭО прямой кишки 5-летняя выживаемость составляет 75,2–88,3%, для локализованных форм — 84–90,8%, при наличии только регионарных метастазов — 36,3–48,9%, при наличии отдаленных метастазов — 20,6–32,3% [8–10].

В доступной литературе мы не обнаружили описаний успешного химиолучевого лечения с применением сверхвысокочастотной гипертермии рецидива нейроэндокринного рака прямой кишки.

Приводим клиническое наблюдение.

Большая П., 44 года, поступила в отделение проктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 13.05.2009 с диагнозом «опухоль прямой кишки». Из анамнеза известно, что пациентка больна в течении 1 месяца, когда появились запоры, патологические выделения (кровь, слизь) из прямой кишки, боли в промежности. Диагноз установлен по месту жительства, но гистологической верификации не было. При обследовании в РОНЦ по данным

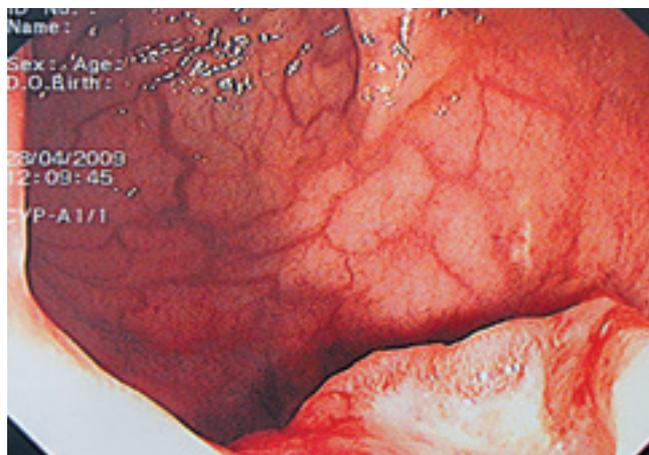


Рис. 1. Эндоскопический вид опухоли



Рис. 2. Проктография с бариевой взвесью

ирригоскопии, колоноскопии и трансректального ультразвукового исследования был установлен и подтвержден диагноз нейроэндокринного рака прямой кишки (рис. 1, 2). При ректовагинальном исследовании на левой боковой стенке анального канала и нижнеампулярного отдела прямой кишки на уровне 3 см от переходной анальной складки обнаружена экзофитная изъязвленная, подвижная опухоль до 2 см в диаметре.



Рис. 3. КТ малого таза

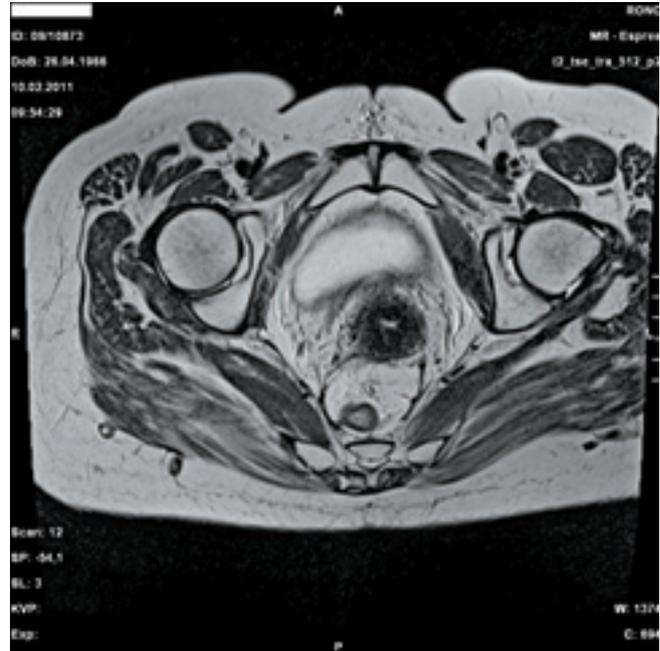


Рис. 4. МРТ малого таза

По данным ультразвуковой эндосонографии по левой полуокружности в нижнеампулярном отделе прямой кишки определяется экзофитная опухоль размером $2,2 \times 1,2 \times 1,3$ см. Опухоль инфильтрирует все слои стенки кишки, без признаков выхода за пределы кишки. Данных, подтверждающих метастатическое поражение регионарных ЛУ и других органов, не выявлено. Гистологически опухоль верифицирована как нейроэндокринный рак. В связи с рекомендуемой агрессивной тактикой лечения НЭО из-за высокой частоты отдаленного и локального метастазирования [7, 8, 11, 12, 17], больной 25.05.2009 произведена брюшно-анальная резекция прямой кишки по принятой в отделении проктологии РОНЦ методике с субтотальной демукозацией анального канала и низведением сигмовидной кишки.

Послеоперационный период протекал гладко. Больная на 16-е сутки выписана под наблюдение онколога по месту жительства. Гистологическое исследование удаленного препарата и дополнительный иммуногистохимический анализ для уточнения характера опухоли подтвердили диагноз. По данным гистологии, на расстоянии 1 см от дистального края резекции обнаружен плоский опухолевый узел-язва размерами $2,5 \times 2 \times 0,5$ см. Опухоль проросла все слои стенки кишки и имела гистологическое строение мелкоклеточного (нейроэндокринного) рака прямой кишки. В сосудах подслизистой оболочки стенки кишки — комплексы клеток рака. В 8 из 10 лимфатических узлов параректальной клетчатки — метастазы нейроэндокринного рака. По данным иммуногистохимического исследования — морфоиммуногистохимическая картина опухоли соответствует низкодифференцированному нейроэндокринному раку (мелкоклеточному раку) с высокой (G_3) степенью злокачественности, выраженными признаками апоптоза

клеток, опухолевыми эмболами в просвете сосудов, некротическими изменениями. Клетки опухоли экспрессируют синаптофизин ++++, хромогранин (отдельные группы клеток) ++, TTF — I ++, фракция пролиферирующих клеток по Mib-1 не менее 80 %.

Учитывая агрессивный характер опухоли и лимфогенное метастазирование у больной с 29.06.2009 по 21.12.2009 было проведено 6 курсов адьювантной ХТ по схеме EP (этопозид 100 мг/м^2 внутривенно 1–3-й дни и цисплатин 80 мг/м^2 внутривенно в 3-й день). Интервал между курсами 3–4 недели, 4-й курс ХТ был проведен с добавлением дистанционной ЛТ на область малого таза, разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 46 Гр. В период с 29.06.2009 по 22.07.2010 данные за рецидив заболевания отсутствовали. 22.07.2010 у больной диагностирован внекишечный рецидив заболевания с распространением на стенку влагалища. При ректовагинальном исследовании в верхних 2/3 влагалища определяется опухолевый узел до 4 см в диаметре, инфильтрирующий ректовагинальную перегородку. В прямой кишке в зоне колоанального анастомоза без признаков рецидива. Гистологическое заключение № 25943: мелкоклеточный рак. Цитологическое исследование мазков из влагалища показало наличие нейроэндокринного рака.

КТ от 23.08.2010: в полости таза по задней полуокружности верхней трети влагалища определяется опухолевый узел размерами $5,5 \times 4,0$ см с вовлечением шейки матки, преимущественно слева (рис. 3).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза от 19.07.2010: отдаленных метастазов не выявлено, в малом тазу кзади от шейки матки, примыкая к ней, определяется объемное образование $3,7 \times 2,4$ см. Хромогранин А $20,8 \text{ ЕД/л}$.

Учитывая ранее проведенное комплексное лечение пациентки, было принято решение о проведении адьювантной ХТ 2-й линии с локальной электромагнитной гипертермией в УВЧ-режиме радиоволн. С 01.09.2010 по 23.12.2010 проведено 3 курса ХТ по схеме: иринотекан 60 мг/м² внутривенно в 1, 8, 15-й дни курса, карбоплатин АUC-3 разовая доза 150 мг внутривенно в 1, 8, 15-й дни курса и 3 сеанса локальной гипертермии в дни ХТ.

Уже после проведенного первого курса ХТ полностью резорбировался и перестал определяться по данным инструментального обследования экзофитный компонент опухоли во влагалище (ультразвуковая эндосонография и КТ). Но уровень хромогранина А увеличился до 50,1 ЕД/л. У больной после проведения 2 курсов ХТ наблюдалась лейкопения III степени (лейкоциты $1,61 \times 10^9/\text{л}$), в связи с возникшей гематологической токсичностью 3-й курс ХТ проведен с редукцией дозы иринотекана и карбоплатина по схеме: иринотекан в разовой дозе 60 мг внутривенно в 1-й, 8-й день и карбоплатин разовая доза 100 мг внутривенно в 1, 8, 15-й дни курса. Последний курс ХТ сопровождался дистанционной ЛТ, РОД — 2 Гр, СОД — 24 Гр.

На 01.05.2011, при контрольном обследовании, включавшем УЗИ органов брюшной полости, рентгенографию органов грудной полости, трансректальную эндосонографию, МРТ органов брюшной полости (рис. 4), колоноскопию, КТ головного мозга, радиосцинтиграфию костей скелета, — данные за рецидив заболевания не выявлены. Также отмечалось уменьшение уровня хромогранина А до 13,3 ЕД/л.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение является примером хорошего эффекта комбинированного химиолучевого лечения рецидива низкокодифференцированного (мелкоклеточного) рака анального канала с высокой степенью злокачественности. Оценить возможные варианты химиолучевого лечения НЭО не представляется возможным по причине редкости заболевания и разнородности групп сравнения. Выбор рациональной тактики лекарственного лечения НЭО основан в первую очередь на современных методах морфологической диагностики опухоли и определении ее маркеров. Учитывая высокую агрессивность нейроэндокринного рака, хирургическое лечение, даже с применением адьювантной ХТ, может быть малоэффективным.

В данном наблюдении возникший рецидив требовал проведения калечащей операции с формированием противоестественного заднего прохода. Учитывая молодой возраст пациентки и негативное отношение к колостомии, предпринята попытка ХТ 2-й линии с использованием локальной гипертермии в качестве хемосенсибилизатора. Данный вариант лечения может быть альтернативой хирургическому методу у отобранной группы больных, однако окончательно судить о его эффективности можно только после накопления большего клинического материала.

ЛИТЕРАТУРА

- Rosenberg J.L., Welch J.P. Carcinoid tumors of the colon. *Ann J Surg* 1985;149(6):775–9.
- Барсуков Ю.А., Алиев В.А., Перевошиков А.Г., Кузьмичев Д.В., Мазуров С.Т. Крупноклеточный нейроэндокринный рак прямой кишки. Случай из практики. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2009;2(20):52–7.
- Кныш В.И., Тимофеев Ю.М., Тимофеев Н.Н., Перевошиков А.Г. Карциноид прямой кишки. *Вопр онкол* 1990;36(6):675–8.
- Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25(3):458–511.
- Kulke M.H., Siu L.L. et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol* 2011;29(7):934–43.
- Klimstra D.S., Modlin I.R. et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010 Aug;39(6):707–12.
- Ramage J.K., Goretzki P.E., Manfredi R. et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87(1):31–9. doi: 10.1159/000111036 November 21, 2007
- Ramage J.K., Davies A.H., Ardill J. et al. On behalf of UKNET work for neuroendocrine tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54(Suppl IV):iv1–16. doi: 10.1136/gut.2004.053314
- Modlin I.M., Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997;79:813–29.
- Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. A five-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934–59.
- Ahlman H., Nilsson O., McNicol A.M. Poorly-differentiated endocrine carcinomas of midgut and hindgut origin. *Neuroendocrinology* 2008;87:40–6. doi: 10.1159/000109976 October 16, 2007
- Chang S., Choi D. et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: classification, pathologic basis, and imaging features. *Radiographics* 2007;27(6):1667–79.
- Williams E.D., Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963;1:238–9.
- Rindi G., Klöppel G., Alhman H. et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449:395–401.
- Rindi G., Klöppel G., Couvelard A. et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451:757–62.
- Гуторов С.Л. Некоторые аспекты клиники и лечения карциноида. *Трудный пациент* 2006;11:23.
- Mani S., Modlin I.M., Ballantyne G. et al. Carcinoids of the rectum. *J Am Coll Surg* 1994;179(2):231–48.
- Klöppel G., Perren A., Heitz P.U. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014:13–27.
- Kobayashi K., Katsumata T., Yoshizawa S. et al. Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2005;48(2):285–91.