

# PLAUČIŲ DIDELIŲ LĄSTELIŲ NEUROENDOKRININĖ KARCINOMA

*Silvija Zemnickienė*

*VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras*

**Įvadas.** Neuroendokrininiai navikai yra heterogeniška plaučių navikų grupė. Jiems priskiriama: tipinis, atipinis karcinoidai, smulkiųjų ląstelių karcinoma (SLK) ir didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma (DLNK) (1 lentelė). Neuroendokrininiai plaučių navikai sudaro apie 20–25 proc. visų piktybinių plaučių vėžio atvejų. Dažniausias iš jų yra SLK. 1999 m. PSO išskyrė DLNK kaip atskirą neuroendokrinių plaučių navikų tipą. DLNK yra retas plaučių navikas, tu-

rintis morfologinių, imunohistocheminių požymių, būdingų neuroendokriniams navikams ir morfologinių didelių ląstelių karcinomos požymių. Nors DLNK yra vienas iš didelių ląstelių karcinomos tipų, tačiau klinikiniai ir biologiniai DLNK požymiai yra panašūs į SLK. Atskiras DLNK tipas yra retas, išskirtas neseniai, todėl vis dar stinga ne tik epidemiologinių duomenų, bet ir optimalaus gydymo.

## 1 lentelė. Neuroendokrinių plaučių navikų klasifikacija

### I. Neuroendokrininiai navikai:

- A. Tipinis karcinoidas.
- B. Atipinis karcinoidas.
- C. Didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma.
- D. Smulkiųjų ląstelių karcinoma.

### II. Nesmulkiųjų ląstelių navikai su neuroendokrine diferenciacija

### III. Kiti navikai, turintys neuroendokrininio naviko požymių:

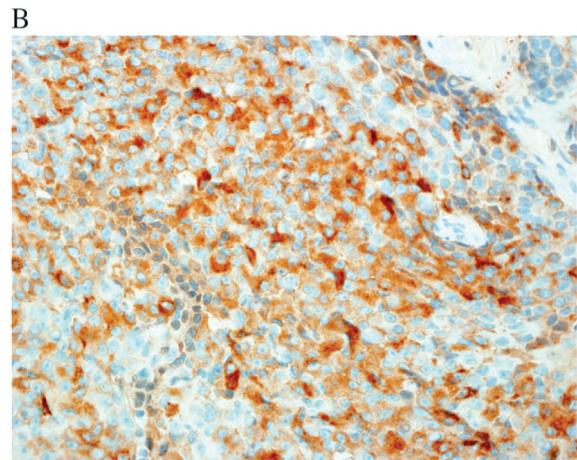
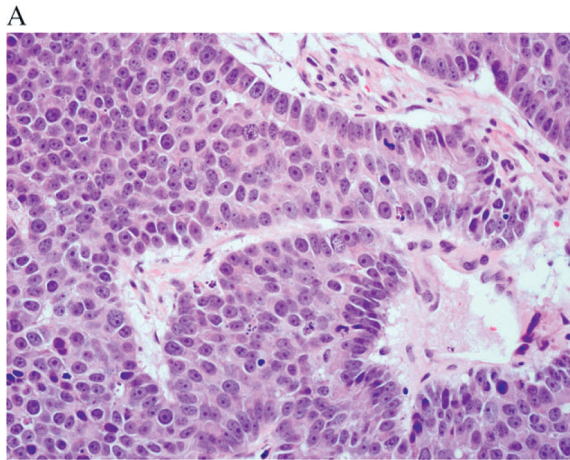
- A. Plaučių blastoma.
- B. Primityvus neuroektodermos navikas.
- C. Desmoplastinis apvalių ląstelių navikas.
- D. Karcinoma su rabdoidiniu fenotipu.
- E. Paraganglioma.

**Epidemiologija.** DLNK yra reta liga, tikslus dažnis nežinomas. Naujausiais tyrimais nustatyta, kad DLNK diagnozuojama vis dažniau ir sudaro maždaug 2,1–3,5 proc. visų plaučių navikų. Gerėjanti šių navikų diagnostika siejama su pataloginės diagnostikos tobulėjimu ir plačiau taikomais imunohistocheminiais neuroendokrininiais žymenimis (CD56, sinatofizinas, chromograninas A). Apie pusę visų DLNK atvejų diagnozuojami IV stadijos.

Patologiniai požymiai ir diagnostika. DLNK diagnostika pagrįsta pataloginiais tyrimais. Diagnozei patvirtinti būtini dideli bioptai, todėl dažniausiai reikalinga chirurginė biopsija. DLNK yra blogos diferenciacijos navikas. Jis diagnozuojamas paneigimo būdu: turi būti neuroendokrininio naviko požymių, tačiau nesant požymių, būdingų plokščialąstelinei, smulkiųjų ląstelių karcinomai, liaukiniam navikui.

Naviką formuoja poligonalinės ląstelės su šviesiais branduoliais ir gerai matomais branduolėliais. Ląstelės mažiausiai tris kartus didesnės nei SLK (1 pav.). DLNK formuoja trabekules, rozetes ir panašias neuroendokriniams navikams būdin-

gas struktūras. Imunohistocheminiai žymenys (chromograninas A, sinatofizinas) būtini neuroendokriniam naviko fenotipui nustatyti ir atskirti nuo SLK. DLNK patloginės diagnostikos kriterijai pateikiami 2 lentelėje.



**1 pav.** Didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma, patloginis vaizdas: A – naviko ląstelės išsidėsčiusios sudarydamos rozetes, trabekules; B – chromograninas A

**2 lentelė.** Didelių ląstelių neuroendokrininės karcinomos patloginės diagnostikos kriterijai

I. Neuroendokrininio naviko morfologiniai požymiai (rozetės, trabekulės)
II. Didelis mitozijų skaičius ( $\geq 10$ mitozijų/ $2 \text{ mm}^2$ , vidutiniškai – 70 mitozijų/ $2 \text{ mm}^2$ )
III. Nekrozė
IV. Citologiniai didelių ląstelių karcinomos požymiai: didelės ląstelės, mažas branduolio ir citoplazmos santykis
V. Teigiami vienas arba keli imunohistocheminiai žymenys

**Klinikiniai požymiai.** Du trečdaliai (84 proc.) DLNK pasireiškia kaip periferiniai navikai. DLNK dažniausiai diagnozuojama rūkaliams, apie 60 metų vyrams. Klinikinių simptomų dažniausiai nebūna, židinyse plaučiuose randamas atsitiktinai. Kartais ligonius vargina krūtinės skausmas, panašūs į gripą simptomai, dusulys, naktinis prakaitavimas. Labai retai pasireiškia kosuliu, kraujo iškosėjimu. Paraneoplastinis sindromas šiam naviko tipui nebūdingas. Tyrimais nustatyta, kad dažniausiai DLNK metastazės aptinkamos kepenyse, kauluose, smegenyse, antinksčiuose, plaučiuose ir

pleuroje. Palyginus su SLK, DLNK rečiau metastazuoja į kepenis, tačiau gerokai dažniau į galvos smegenis. Nyderlanduose atlikta tyrime nustatyta, kad ankstyvosiose stadijose DLNK klinikinės savybės yra panašios į plokščialąstelinio naviko ir adenokarcinomos, tačiau metastazavusios DLNK eiga panaši į SLK. Todėl galima manyti, kad ankstyvosiose stadijose DLNK nemetastazuoja taip greitai kaip SLK.

**Gydymas.** Daugiausiai diskusijų kelia DLNK gydymas. Kadangi DLNK yra retas navikas, iki šiol neatlikta didelės imties randomizuo-

tų tyrimų, galinčių išaiškinti optimalų DLNK gydymą. Taigi visuotinai priimtos DLNK gydymo strategijos vis dar nėra.

**Chirurginis gydymas.** Potencialiai rezektabilūs navikai turi būti operuojami (I–III stadija pagal TNM). Ankstyvosiose stadijose lobektomija arba pulmonektomija gali pagerinti išgyvenamumą. Visgi didžiąjai daliai ligonių, patvirtinus DLNK diagnozę, navikas jau būna išplitęs, todėl chirurginis gydymas negalimas. Vien chirurginis gydymas taip pat nėra optimalus, beveik visada būtinas neoadjuvantinis arba adjuvantinis chemoterapinis gydymas.

**Neoadjuvantinis ir adjuvantinis chemoterapinis gydymas.** Siekiant sumažinti naviko atkryčio tikimybę, prieš ir (arba) po operacijos turėtų būti skiriamas chemoterapinis gydymas. Visgi neoadjuvantinio chemoterapinio gydymo reikšmė kol kas nepakankamai ištirta. Adjuvantinio chemoterapinio gydymo rezultatai geresni nei

vien chirurginio. Priešingai nei SLK atveju adjuvantinis chemoterapinis gydymas reikalingas ne tik I, bet II–III stadijos DLNK. Kadangi DLNK turi neuroendokrininio naviko požymių, rekomenduojama jį gydyti taip, kaip SLK.

**Radioterapija.** Radioterapijos reikšmė DLNK gydymui kol kas neaiški. Kai kurie autoriai rekomenduoja skirti spindulinį gydymą vietiskai išplitusiam navikui gydyti. Profilaktinis smegenų švitinimas, kuris rekomenduojamas SLK atveju, esant visiškam arba daliniam atsakui į chemoterapinį gydymą, DLNK atveju nerekomenduojamas.

**Išplitusios ligos gydymas.** Visuotinai priimto sutarimo, kaip reikėtų gydyti išplitusią arba recidyvavusią DLNK, taip pat nėra. Tyrimuose, lyginančiuose išplitusios nerezektabilios SLK ir DLNK chemoterapinį gydymą, gauti panašūs rezultatai. Todėl šiuo metu rekomenduojama remtis SLK gydymo schemomis.

**3 lentelė.** Didelių ląstelių neuroendokrininės karcinomos gydymas

Naviko stadija pagal TNM	Gydymas
I, II	Chirurginis gydymas + adjuvantinė chemoterapija (cisplatina arba karboplatina + etopozidas)
III	Chirurginis gydymas (jei galimas) + adjuvantinė chemoterapija (cisplatina arba karboplatina + etopozidas)
IV	Chemoterapija (cisplatina arba karboplatina + etopozidas arba irinotekanas)

**Prognozė.** DLNK kaip ir SLK yra labai agresyvus, linkęs atsinaujinti plaučių navikas. Prognozė netgi ankstyvosiose stadijose dažniausiai nepalanki. Neuroendokrininė naviko diferenciacija savaime siejama su blogesne prognoze. Kai kurie tyrimai rodo, kad IV stadijos DLNK prognozė yra blogesnė nei tos pačios stadijos SLK atveju. Nurodoma, kad po chirurginio DLNK gydymo penkerių metų išgyvenamumas – 13–57 proc.

**Apibendrinimas.** Plaučių didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma yra reta, bet agresyvi liga, dažniausiai diagnozuojama vėlyvosiose stadijose ir siejama su bloga išgyvenamumo prognoze. Nors didelių ląstelių neuroendokrininės karcinomos diagnostikos galimybės tobulėja, vis dar nėra visuotinai priimto gydymo sutarimo. Dėl neuroendokrininių naviko savybių rekomenduojama remtis smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo schemomis.

---

## Literatūra

1. Derks JL, Hendriks LE et al. Clinical features of large cell neuroendocrine carcinoma: a population-based overview. *Eur Respir J* 2015.
2. Fasano M, Della Corte CM. Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma From Epidemiology to Therapy. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 1133–1141.
3. Sun JM, Ahn MJ, Ahn JS et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 2012; 77: 365–370.
4. Russo GL, Pusceddu S, Proto C et al. Treatment of lung large cell neuroendocrine carcinoma. *Tumour Biol.* 2016; 37(6): 7047–7057.
5. Iyoda A, Makino T. Treatment options for patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 351–356.
6. Iyoda A, Hiroshima K et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma – its place in the spectrum of pulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84: 702–707.
7. Sarkaria IS, Iyoda A, Roh MS et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in resected pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a single institution experience. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92: 1180–1186.
8. Den Bakker MA, Thunnissen FB. Neuroendocrine tumours—challenges in the diagnosis and classification of pulmonary neuroendocrine tumours. *J Clin Pathol* 2013; 66: 862–869.