

КТ-ПРИЗНАКИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКИХ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С АКТГ-ЭКТОПИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Бурякина С.А.^{1,2}, Кармазановский Г.Г.¹, Волеводз Н.Н.², Пикунов М.Ю.¹,
Тарбаева Н.В.^{1,2}, Ковалевич Л.Д.²

Цель. Оценка нейроэндокринных опухолей легких (НЭО), выявленных при компьютерной томографии (КТ) с болюсным контрастным усилением, и сопоставление КТ-признаков с наличием АКТГ-эктопического синдрома и с данными литературы.

Материалы и методы. КТ выполнена 41 пациенту: «типичный карциноид» (ТК) (16 пациентов), «атипичный карциноид» (АК) (7 пациентов), «крупноклеточный нейроэндокринный рак легкого» (КНЭР) (4 пациента) и «мелкоклеточный нейроэндокринный рак легкого» (МНЭР) (14 пациентов). 39 пациентам выполнено болюсное контрастирование. Анализировались: локализация, форма, размер, окружающая паренхима, плевра, наличие выпота, связь с бронхом и сосудом, наличие некроза, кальцинатов, размер наиболее крупного регионарного лимфоузла, плотность НЭО в фазы контрастирования, «перфузия» и отношение плотности «образование/аорта». КТ-признаки сопоставлялись с наличием АКТГ-эктопического синдрома.

Результаты. Некроз был характерен для атипичного карциноида (чувствительность 28,6%, специфичность 100% и общая точность 78,2%). АКТГ-эктопический синдром был у 9 пациентов (56,3%) с типичным карциноидом и у 2 (28,6%) с атипичным карциноидом. При размере меньше 12,5 мм, «перфузии» менее 0,86 мл/мин/мл и отношении плотности «образование/аорта» меньше 36,8% можно предположить гормональную активность карциноида.

Заключение. При выявлении округлого или овального образования с четкими ровными или бугристыми контурами, активно накапливающего контрастный препарат, можно заподозрить карциноид. Обнаружение некроза позволяет заподозрить атипичный карциноид. Малый размер, низкие показатели «перфузии» и отношения плотности «образование/аорта» характерны для АКТГ-продуцирующего карциноида. Можно заподозрить нейроэндокринный рак при выявлении образования с бугристыми или нечеткими контурами, наличием кальцинатов, некроза и инвазии в бронх. Дифференцировать МНЭР и КНЭР не представляется возможным.

Ключевые слова: АКТГ-эктопический синдром, КТ, нейроэндокринная опухоль, карциноид легкого.

Контактный автор: Бурякина С.А., e-mail: sburyakina@yandex.ru

Для цитирования: Бурякина С.А., Кармазановский Г.Г., Волеводз Н.Н., Пикунов М.Ю., Тарбаева Н.В., Ковалевич Л.Д. КТ-признаки нейроэндокринных опухолей легких и их взаимосвязь с АКТГ-эктопическим синдромом. REJR 2018; 8(4):56-72. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-56-72.

Статья получена: 06.09.18

Статья принята: 02.11.18

1 - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

2 - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

г. Москва, Россия.

MSCT SIGNS OF NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE LUNG AND THEIR RELATIONSHIP WITH ACTH-ECTOPIC SYNDROME

Buryakina S.A.^{1,2}, Karmazanovsky G.G.¹, Volevodz N.N.²,
Pikunov M.Yu¹, Tarbaeva N.V.^{1,2}, Kovalevich L.D.²

Purpose. Evaluation of MSCT signs of neuroendocrine tumors (NET) using dynamic contrast enhanced MSCT and their comparison with the presence of ACTH-ectopic syndrome, as well as with literature data.

Materials and methods. MSCT scan was performed in 41 patients with NET: "Typical carcinoid" (TC) (16 patients), "atypical carcinoid" (AC) (7), "large cell neuroendocrine lung cancer" (LCNEC) (4) and "small cell neuroendocrine lung cancer" (SCLC) (14). 39 patients underwent contrast enhanced MSCT. Localization, shape, size, surrounding parenchyma, pleura, pleural effusion, association with bronchus and vessel, presence of necrosis and calcifications, size of the largest regional lymph node, density in all phases, "perfusion" and "T/A ratio" were analyzed. CT signs were compared with ACTH syndrome.

Results. Necrosis was typical for AC (sensitivity 28.6%, specificity 100% and overall accuracy 78.2%). Ectopic ACTH syndrome was revealed in 9 (56.3%) patients with TC and in 2 (28.6%) patients with AC. Size less than 12.5 mm, "perfusion" less than 0.86 ml / min / ml and "T/A ratio" less than 36.8% were related to a ACTH-producing carcinoid.

Conclusions. Carcinoid can be suspected if round or oval lesion, with clear, smooth or tuberous contours, intensively accumulating a contrast media, was detected. If necrosis was detected, AC can be suspected. Small size, low "perfusion" and "T/A ratio" are typical for ACTH-producing carcinoids. If the lesion has tuberous or fuzzy contours, calcifications and necrosis, invasion in bronchus, neuroendocrine cancer can be suspected. It is impossible to differentiate the LCNEC and SCLC.

Keywords: ectopic ACTH syndrome, MSCT, neuroendocrine tumor, lung, carcinoid tumor.

Corresponding author: Buryakina S.A., e-mail: sburyakina@yandex.ru

For citation: Buryakina S.A., Karmazanovsky G.G., Volevodz N.N., Pikunov M.Yu, Tarbaeva N.V., Kovalevich L.D. MSCT signs of neuroendocrine tumors of the lung and their relationship with ACTH-ectopic syndrome. REJR 2018; 8(4):56-72. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-56-72.

Received: 06.09.18

Accepted: 02.11.18

Спектр нейроэндокринных поражений легких включает в себя гиперплазию нейроэндокринных клеток и микроопухоли (преинвазивные поражения), а также опухоли с нейроэндокринной морфологией (типичные, атипичные карциноиды, крупноклеточный и мелкоклеточный нейроэндокринный рак легкого). Диагностический поиск очага эктопической секреции АКТГ представляет собой сложный и трудоемкий процесс. Учитывая разное поведение различных типов карциноидов, более детальная установка диагноза на дооперационном этапе является ключевым фактором при планировании наилучшего плана ведения пациентов.

Несвоевременная установка диагноза ухудшает прогноз данной категории пациентов, так как со временем повышается риск разви-

тия метастатического распространения опухоли.

Цель исследования.

Целью нашего исследования была оценка компьютерно-томографических признаков различных нейроэндокринных опухолей легких, выявленных при динамическом КТ-сканировании с болюсным контрастным усилением и сопоставление выявленных изменений с клиническими данными (наличие АКТГ-эктопического синдрома), а также с данными литературы. Полученные результаты, в свою очередь, могут привести к более точной и быстрой диагностике и, как следствие, более эффективному лечению этих патологических изменений в легких.

Материалы и методы.

Дизайн исследования. Условия проведе-

1 - A.V. Vishnevsky
National Medical
Research Centre of
Surgery.

2 - National Medical
Research Centre of
Endocrinology.
Moscow, Russia.

ния.

В период с 2010 по 2018 г. в Национальном медицинском исследовательском центре хирургии им. А.В. Вишневского и Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии был обследован 41 пациент с различными нейроэндокринными поражениями легких.

Мужчин было 24 (58,5%), женщин – 17 (41,5%), в возрасте от 20 до 78 лет (53±15,7). Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки с болюсным контрастным усилением была выполнена 39 пациентам и проводилась на мультidetекторных компьютерных томографах (Philips Brilliance 64, 256 и Optima CT660 General Electric (GE Healthcare)) с параметрами сканирования: коллимация 0,9 мм, интервал реконструкции 0,45 мм, питч 1, скорость вращения трубки 0,75 с. Внутривенно вводили неионные контрастные средства с помощью двухголовчатого автоматического иньектора, со скоростью 4-5 мл/с. Болюс контрастного препарата сопровождался «преследователем» болюса (40-50 мл физиологического раствора). Артериальная и венозная фазы были на 10 с и 34 с после достижения порогового уровня плотности (120-150 ед. Н) в аорте. Сканирование в отсроченную фазу проводилось на 4-6 минутах после введения контрастного препарата.

Окончательный диагноз всем пациентом был установлен после гистологического и дальнейшего иммуногистохимического исследований после проведенной лобэктомии у 16 пациентов (39%) и сегментэктомии – у 11 (26,8), сублобарной резекции и атипичной резекции у 2 пациентов (4,8%) и у 10 пациентов после биопсии.

На основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследований выделены следующие группы: «типичный карциноид» (ТК) (16 пациентов (39%)), «атипичный карциноид» (АК) (7 пациентов (17,1 %)), «крупноклеточный нейроэндокринный рак легкого» (КНЭР) (4 пациента (9,8 %)) и «мелкоклеточный нейроэндокринный рак легкого» (МНЭР) (14 пациентов (34,1 %)). Анализировались качественные показатели: локализация, форма (округлая, овальная, неправильная), контуры (ровный, бугристый, спикурообразный, нечеткий, неровный), связь образования с бронхом, связь образования с сосудом (стеноз, инвазия, интимное прилегание опухоли к сосуду, наличие подходящего питающего сосуда), структура новообразования (наличие зон некроза и кальцинатов (их локализация – центральная, периферическая и размер (до 2 мм – мелкие, более 2 мм – крупные)). Подробно оценивалась окружающая паренхима (наличие участков уплотнения по типу «матового стекла», проявления канцерома-

тозного лимфангита, участки пневмофиброза, наличие ателектазов, инфильтративных изменений). Оценивалось наличие утолщения прилежащей плевры, бронхоэктазов, плеврального выпота.

Центральной считалась локализация, при которой в патологический процесс были вовлечены главные или сегментарные бронхи. При вовлечении субсегментарных бронхов или при наличии образования в периферических отделах легких без явных признаков вовлечения бронхов локализация считалась периферической [1].

Далее анализировались количественные признаки: наибольший размер образования, размер наиболее крупного регионарного лимфатического узла по короткой оси, плотность опухоли на аксиальных срезах в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы исследования, а также параметры «перфузии» и отношения плотности «образование/аорта».

Статистический анализ.

Статистическая обработка данных была произведена на основе результатов ретро- и проспективного анализа 41 КТ-исследования. Статистическая обработка данных проведена с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», пакета прикладных программ «SPSS» версии 17.0. Все полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики.

Для оценки кровотока измеряли плотность в нативную фазу, высоту пика плотности (максимальное значение плотности минус значение плотности в нативную фазу) и отношение плотности «образование/аорта» (отношение высоты пика плотности в образовании к высоте пика плотности в аорте) [2, 3].

«Перфузия» образования вычислялась с помощью следующего уравнения:

$$\text{Перфузия (мл/мин/мл)} = \frac{\text{максимальный градиент накопления контрастного препарата образования} \left(\frac{\text{ед.Н}}{\text{мин}}\right)}{\text{высота пика плотности в аорте (ед.Н)}}$$

Отдельно рассматривались клинические данные пациента – наличие АКГГ-эктопического синдрома, проявляющегося классическими признаками эндогенного гиперкортицизма (синдрома Кушинга) и сопоставлялись с выявленными КТ-признаками.

Достоверность различий количественных данных оценивали по критерию Стьюдента, Манна-Уитни. Для нахождения различий между качественными показателями применяли критерий χ^2 , точный критерий Фишера. Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (rs). Для вычисления критических значений количественных показателей проводился метод анализа с помощью построения ROC-кривой. Определялась чувствительность, специфичность и общая точность МСКТ.

Группы сравнивались попарно: типичный

карциноид с атипичным карциноидом и мелко-клеточный нейроэндокринный рак легкого (МНЭР) с крупноклеточным нейроэндокринным раком лёгкого (КНЭР).

Результаты.

Типичные карциноиды (ТК) выявлены в левом легком у 10 пациентов (62,5%) ($p < 0,05$), атипичные карциноиды (АК) определялись в правом легком у 4 пациентов (57,1%), в левом легком у 3 пациентов (42,9%). КНЭР и МНЭР чаще выявлялись в правом легком (3 пациента (75%) и 9 пациентов (64,3%) соответственно ($p > 0,05$)). Локализация всех опухолей представлена в таблицах №1, №2, из которых видно, что большинство ТК и АК имели периферическую локализацию в отличие от КНЭР и МНЭР легкого, при этом ТК были расположены в различных сегментах легких без превалирования в каком-либо сегменте, в отличие от АК, у которого преобладала локализация в средних и нижних отделах легких. Для КНЭР и МНЭР было выявлено расположение преимущественно в верхнем сегменте нижней доли.

Типичные карциноиды были размером от 7 до 45 мм ($17,5 \pm 9,2$), атипичные карциноиды – размером от 7 до 54 мм ($25,7 \pm 16,9$ мм), КНЭР от 24 до 83 мм ($40,5 \pm 28,5$), МНЭР от 21 до 156 мм ($81,5 \pm 40,9$).

Анализ структуры образования выявил следующие качественные признаки (табл. №3). Из таблицы №3 видно, что для большинства ТК и АК характерно наличие округлой и овальной формы образования с ровными или бугристыми контурами, в то время как при КНЭР и МНЭР чаще встречалась неправильная форма образования, однако статистического значения данные признаки не имели. При этом бугристые контуры выявлялись у всех КНЭР, а спикурообразные и нечеткие контуры – у МНЭР легкого. Кальцинаты и зоны некроза также преобладали у нейроэндокринных раков. Для атипичных карциноидов в отличие от типичных карциноидов было характерно наличие зон некроза.

При анализе взаимосвязи образований с просветом бронхов были выявлены следующие изменения (табл. №4). В отличие от других заболеваний типичный карциноид мог располагаться только в просвете бронха, в то время как остальные образования были расположены не только в просвете, но и перибронхиально. Стеноз с дальнейшим обрывом бронха (так называемая коническая форма сужения) был характерен только для МНЭР легкого [4].

На следующем этапе в артериальную и венозную фазы болюсного контрастного усиления анализировалось взаимоотношение опухоли и прилежащего сосуда (артерии или вены). В ходе анализа полученных результатов при одновременном поражении нескольких сосудов учитывался сосуд с наиболее выраженным по-

ражением (табл. №5). Как видно из таблицы, для типичного и атипичного карциноидов не характерны признаки инвазии сосудов, поэтому КТ-картина чаще всего представлена интимным прилежанием или циркулярным окружением сосуда без сужения или деформации его контуров. Следует отметить, что и для КНЭР также не были характерны признаки инвазии прилежащих сосудов в большинстве наблюдений. У МНЭР, наоборот, преобладали признаки инвазии прилежащих сосудов.

Далее оценивались паренхима легкого вокруг образования и изменения в плевральной полости на стороне поражения (табл. №6, 7). Паренхима вокруг ТК и АК в большинстве наблюдений была не изменена, однако наличие бронхоэктазов было более характерно для АК. В отличие от МНЭР легкого, при котором встречался весь спектр изменений в прилежащей паренхиме, паренхима вокруг КНЭР в большинстве наблюдений была не изменена. Реактивные изменения со стороны плевральной полости были характерны для большинства МНЭР легкого.

При анализе регионарных лимфатических узлов (прикорневых и медиастинальных) их размер у пациентов с типичным карциноидом составлял от 3 до 13 мм ($6,6 \pm 2,9$ мм), с атипичным карциноидом от 3 до 13 мм ($7 \pm 3,6$), КНЭР от 13 до 17 мм ($14,5 \pm 1,9$ мм), МНЭР от 6 до 29 мм ($16,0 \pm 6,6$ мм).

На следующем этапе анализировались параметры контрастирования, среди которых оценивались показатели плотности образований в фазы болюсного контрастного усиления (рис. 1) и показатели «перфузии» и отношения плотности «образование/аорта» (табл. №8) [2, 3]. Как видно из графиков, параметры контрастирования типичного и атипичного карциноида были сходны. Также были сходными между собой параметры контрастирования КНЭР и МНЭР. При попарном сравнении ТК и АК, а также КНЭР и МНЭР статистически значимой разницы в параметрах контрастирования не было обнаружено.

Наконец, на окончательном этапе анализа было проведено сопоставление различных признаков нейроэндокринных образований легких с наличием АКТГ-эктопического синдрома у пациентов. Наличие данного синдрома было выявлено у 9 пациентов с типичным карциноидом (56,3%) и у 2 пациентов с атипичным карциноидом (28,6%).

На основании корреляционного анализа была выявлена средняя сила связи синдрома с такими КТ-признаками, как перфузия ($0,567$, $p = 0,007$), отношение плотности «образование/аорта» ($0,504$, $p = 0,02$), а также размер образования ($0,540$, $p = 0,008$). Было определено очень хорошее качество модели для перфузии

Таблица №1. Локализация нейроэндокринных опухолей легких.

Локализация	ТК	АК	КНЭР	МНЭР
Центральная	4 25%	3 42,9%	2 50,0%	12 85,7%
Периферическая	12 75%	4 57,1%	2 50,0%	2 14,3%
P	>0,05			

Таблица №2. Сегментарная локализация нейроэндокринных опухолей.

Нейроэндокринная опухоль	Сегмент								
	1	2	3	5	6	7	8	10	
ТК	3	-	1	4	2	-	3	3	p>0,05
АК	-	1	-	3	1	1	1	-	p>0,05
КНЭР	2	1	-	-	-	-	1	-	p=0,05
МНЭР	3	-	1	1	9	-	-	-	p=0,05
Итого	8	2	2	8	12	1	5	3	

Таблица №3. Качественные КТ-признаки нейроэндокринных опухолей легких.

Качественные признаки нейроэндокринных опухолей		ТК	АК	КНЭР	МНЭР
Форма	Округлая	6 37,5%	3 42,9%	1 25,0%	3 21,4%
	Овальная	7 43,8%	2 28,6%	1 25,0%	
	Неправильная	3 18,8%	2 28,6%	2 50,0%	11 78,6%
P		p>0,05			
Контур	Ровный	10 62,5%	4 57,1%		2 14,3%
	Бугристый	6 37,5%	2 28,6%	4 100,0%	3 21,4%
	Спикуло-образный				5 35,7%
	нечеткий неровный		1 14,3%		4 28,6%
P		p>0,05			
Наличие кальцинатов		1 6,3%	-	2 50,0%	6 42,9%
P		p>0,05			
Центрально расположенные кальцинаты		1 6,3%	-	-	3 21,4%
По периферии расположенные кальцинаты		-	-	2 50%	2 14,3%
Мелкие кальцинаты		-	-	2 50,0%	4 28,6%
P		p>0,05			
Наличие зон некроза		0 0%	2 28,6%	3 75,0%	11 78,6%
P		p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05

Таблица №4. Взаимоотношение нейроэндокринных опухолей легкого и просвета прилежащего бронха.

Взаимосвязь опухоли с просветом бронха	Нейроэндокринная опухоль			
	ТК	АК	КНЭР	МНЭР
В просвете бронха	2 12,5%	-	-	-
Прилежит к бронху	4 25%	1 14,3%	-	-
Обрыв подходящего к образованию бронха	4 25 %	3 42,9%	-	4 28,6%
Стеноз бронха, окруженного опухолью	5 31,3%	2 28,6%	-	4 28,6%
В просвете бронха и перибронхиально	-	1 14,3%	2 50,0%	3 21,4%
Бронх не визуализируется	1 (6,3%)	-	2 50,0%	-
Стеноз и обрыв бронха	-	-	-	3 21,4%
Р	>0,05			
Итого	16	7	4	14

Таблица №5. Взаимоотношение нейроэндокринной опухоли легкого и прилежащего сосуда.

Связь опухоли с сосудом	Нейроэндокринные опухоли легких			
	ТК	АК	КНЭР	МНЭР
К опухоли подходит питающий сосуд	2 14,3%	2 28,6%	2 50,0%	1 7,1%
Опухоль интимно прилежит к сосуду	11 78,6 %	5 71,4%	1 25,0%	2 14,3%
Инвазия сосуда	-	-	1 25,0%	10 71,4%
Опухоль окружает сосуд без признаков инвазии	1 7,1%	-	-	1 7,1%
Итого	14 100,0%	7 100,0%	4 100,0%	14 100,0%

Таблица №6. Изменения в окружающей паренхиме легкого при нейроэндокринных опухолях легкого.

Изменения в окружающей паренхиме легкого	ТК	АК	КНЭР	МНЭР
Паренхима не изменена	13 81,3 %	5 71,4%	3 75,0%	2 14,3%
Сегментарный или субсегментарный ателектаз дистальнее образования	1 6,3%	2 28,6%	-*	7 50,0%
Бронхоэктазы дистальнее образования	-	1 14,3%*	-*	2 14,3%
Уплотнение паренхимы по типу «матового стекла»	1 6,3%	1 14,3%	1 25,0%	5 35,7%
Утолщение междольковых и внутридольковых перегородок	-	1 14,3%		1 7,1%
Канцероматозный лимфангит	-	-	-	3 21,4%
Линейные участки фиброза	2 12,5%	-	-	-
Ателектазирована вся окружающая паренхима	-	-	-	3 21,4%

p>0,05

Таблица №7. Изменения в плевральной полости при различных нейроэндокринных опухолях легких.

Изменения в плевральной полости	ТК	АК	КНЭР	МНЭР
Утолщение окружающей плевры	2 12,5%	2 28,6%	2 50%	8 57,1%
Выпот	1 6,3%	-	-	5 35,7%

p>0,05

Таблица №8. Показатели васкуляризации различных нейроэндокринных образований легких.

Параметры	«Перфузия» (мл/мин/мл)	Отношение плотности «Образование /Аорта» (%)
Опухоль		
Типичный карциноид	От 0,18 до 2,72 (1,2±0,84)	От 7,78 до 45,35 (24,80±12,8)
Атипичный карциноид	От 0,69 до 3,21 (1,56±1,17)	От 16,4 до 53,5 (35,7±16,7)
Крупноклеточный рак легкого	От 0,26 до 0,81 (0,58±0,24)	От 4,6 до 13,5 (8,7±3,7)
Мелкоклеточный рак легкого	От 0,08 до 2,14 (0,55±0,51)	От 1,4 до 35,7 (10,3±8,0)

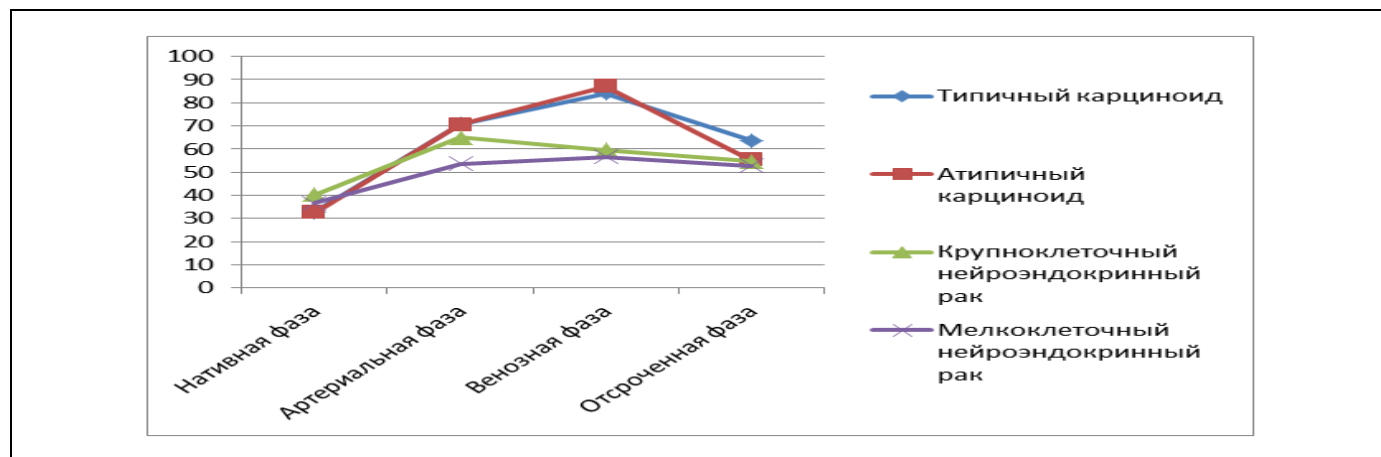


Рис. 1. График.

Кривые накопления контрастного препарата нейроэндокринными опухолями в фазы болюсного контрастного усиления.

Fig. 1. Graph.

Time-density curves of neuroendocrine tumors in phases of bolus contrast enhancement.



Рис. 2. Фотография.

Пациентка Ш., возраст 31 год, до оперативного вмешательства. Внешний вид пациентки с АКТГ-продуцирующей опухолью. «Лунообразное лицо», диспластическое распределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу.

Fig. 2. Foto.

Patient Sh. 31 years old, before surgery. Appearance of the patient with ACTH-producing tumor. "Moon-shaped face", dysplastic cushingoid fat deposition.

образования (AUC 0,827, p=0,011). Значение показателя перфузии 0,86 мл/мин/мл было критическим (чувствительность 72,7%, специфичность 80% общая точность 76,2%). Было определено очень хорошее качество модели для размера образования (AUC 0,811, p=0,012). Значение размера опухоли 12,5 мм было критическим (чувствительность 100%, специфичность 54,5% общая точность 47,8%). Было определено хорошее качество модели для параметра отношения плотности «образование /аорта» образования (AUC 0,791, p=0,024). Значение показателя 36,8 % было критическим (чувствительность 66,6%, специфичность 100%, общая точность 76,2%).

Таким образом, при небольшом размере (меньше 12,5 мм) и низких параметрах васкуляризации («перфузии» менее 0,86 мл/мин/мл и отношении плотности «образование /аорта» меньше 36,8%) можно предположить гормональную активность карциноидной опухоли.

После проведенного лечения пациентов с типичным карциноидом и атипичным карциноидом у больных изменилась внешность, исчезли стрии, отмечается тенденция к нормализации массы тела (снижение массы на 7-18 кг за 8-24 мес.). Пациенты вернулись к повседневной жизни, социально адаптированы (пример представлен на рис. 2-5).

Обсуждение.

Нейроэндокринные опухоли представляют собой разнообразную группу высоко или умеренно дифференцированных злокачественных опухолей, которые возникают из нейроэндокринных клеток, расположенных в организме человека, и характеризуются гормональной активностью. Первичная локализация данных опухолей может быть во многих органах, однако наиболее часто поражаются легкие и различные органы желудочно-кишечного тракта.

Бронхолегочная локализация карциноидных опухолей отмечается в 30-57% всех наблюдений скрытого АКТГ-эктопического синдрома, при этом бронхолегочные карциноидные опухоли составляют всего 1-5% выявленных новообразований легкого [5 -7]. Они происходят из нейроэндокринных клеток в легких, которые встречаются как отдельные клетки или небольшие группы нейроэндокринных клеток (нейроэпителиальные тела) [8]. Тимус и поджелудочная железа являются следующими наиболее характерными органами, в которых выявляются НЭО [7].

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (WHO) и последними рекомендациями Европейского общества по нейроэндокринным опухолям (ENETS) выделяют 4 подтипа опухолей на основании степени дифференцировки и злокачественности [9, 10]:

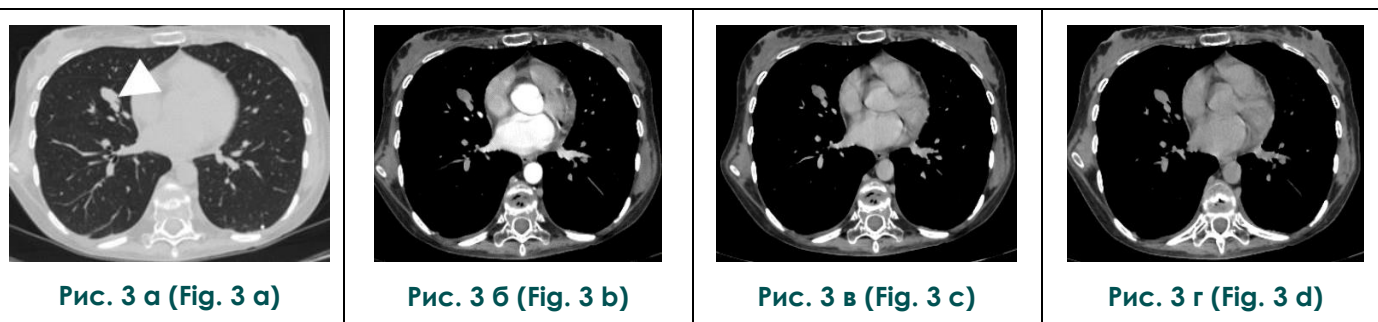


Рис. 3. КТ органов грудной полости. Пациентка Ш., возраст 31 год.

а – Аксиальная плоскость, легочное окно, нативная фаза. Четко прослеживается субсегментарный бронх с обструкцией его на уровне образования (стрелка).
 б - Аксиальная плоскость, мягкотканное окно, артериальная фаза КУ.
 в - Аксиальная плоскость, мягкотканное окно, венозная фаза КУ.
 г - Аксиальная плоскость, мягкотканное окно, отсроченная фаза КУ. Умеренное накопление контрастного препарата опухолью в артериальную и венозную фазы контрастного усиления с последующим вымыванием контрастного препарата к отсроченной фазе.

Fig. 3. MSCT, chest, axial views. Patient Sh., 31 years old.

a - Axial image in the pulmonary window in the native phase. Subsegmental bronchus is clearly visible with its obstruction at the level of the lesion (arrow).
 b - Axial image in a soft-tissue window, arterial phases,
 c - Axial image in a soft-tissue window, venous phases,
 d - Axial image in a soft-tissue window, delayed phases of dynamic contrast enhancement. Moderate contrast enhancement of the tumor in the arterial and venous phases with subsequent washout of the contrast in the delayed phase.

- Высокодифференцированные, низкой степени злокачественности типичные карциноиды (G1) (ТК; 2% первичных опухолей легких),

- Высокодифференцированные, промежуточной степени злокачественности атипичные карциноиды (G2) (АК; <1%),

- Слабо дифференцированные, высокой степени злокачественности (G3) крупноклеточные нейроэндокринные карциномы (3%) и слабо дифференцированные, высокой степени злокачественности мелкоклеточные карциномы (20%). Данные карциномы могут быть, в свою очередь, простыми и комбинированными.

Термины «типичный карциноид» и «атипичный карциноид» употребляются для обозначения высокодифференцированных НЭО легкого, а термин «нейроэндокринные опухоли» ис-

пользуют для обозначения всей группы нейроэндокринных новообразований данной локализации, включая низкодифференцированные варианты (КНЭР и МНЭР).

Другие опухоли, которые могут обладать нейроэндокринными свойствами:

Легочная бластома

Примитивные нейроэктодермальные опухоли

Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль

Рак с рабдоидным фенотипом

Параганглиома

Кроме опухолей к нейроэндокринным образованиям легких относятся также [11, 12]:

Гиперплазия нейроэндокринных клеток

Гиперплазия нейроэндокринных клеток



Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. Фотография.

Макропрепарат после проведенного оперативного вмешательства (видеоассистированная средняя лобэктомия справа). Атипичный карциноид (стрелка).

Fig. 4. Foto.

Tissue sample of the lung after the surgery (video-assisted right middle lobe lobectomy). Atypical carcinoid (arrow).



Рис. 5 а (Fig. 5 а)



Рис. 5 б (Fig. 5 б)

Рис. 5. Фотография.

Внешний вид пациентки Ш. (31 год) через 6 месяцев после проведенного оперативного лечения.

Fig. 5. Photo.

Appearance of the patient Sh. (31 years) 6 months after the surgery.

и микроопухоли (преинвазивные поражения)

Гиперплазия нейроэндокринных клеток, ассоциированная с фиброзом и/или воспалением

Гиперплазия нейроэндокринных клеток, сочетающаяся с карциноидными опухолями

Диффузная идиопатическая нейроэндокринная гиперплазия клеток с или без обструкции и/или фиброза бронхиальных путей.

Нейроэндокринные микроопухоли являются редкими нейроэндокринными образованиями с высокой дифференциацией и очень низкой склонностью к пролиферации и метастазированию. Они представляют собой типичные карциноиды размером менее 5 мм и при мультифокальном расположении в соответствии с классификацией WHO обозначаются как диффузная идиопатическая нейроэндокринная гиперплазия клеток (DIPNECH) [9]. Она является пренеопластическим процессом, который характеризуется генерализованной пролиферацией нейроэндокринных клеток легких [13, 14].

Диффузная идиопатическая нейроэндокринная гиперплазия клеток представляет собой генерализованную гиперплазию отдельных клеток, мелких узелков, линейную пролиферацию нейроэндокринных клеток легких внутри бронхиального эпителия. Проллиферация нейроэндокринных клеток может распространяться за пределы базальной мембраны в перибронхиальной ткани с формированием групп клеток, которые называются микроопухоли или карциноиды в соответствии с их диаметром (меньше или больше 5 мм). Размер в настоящее время является единственным критерием, позволяющим дифференцировать микроопухоль от типичного карциноида [15].

Микроопухоли часто возникают на фоне хронического повреждения легкого, например, на фоне фиброзных изменений в легком, хронического или гранулематозного воспаления, бронхоэктазов и гигантоклеточной пневмонии. В большинстве случаев нейроэндокринная клеточная гиперплазия и микроопухоли рассматриваются как вторичная тканевая реакция [15]. И только в редких случаях можно предположить, что нейроэндокринная гиперплазия клеток участвует в патогенезе хронической обструктивной болезни легких и других распространенных болезней дыхательных путей.

При DIPNECH применение КТ высокого разрешения очень информативно, так как позволяет выявить мозаичный характер легочного рисунка или «воздушные ловушки», которые сочетаются с наличием мелких легочных узелков в обоих легких, обусловленных наличием микроопухолей и карциноидов [10]. Также может быть выявлен сочетающийся при этом заболевании констриктивный бронхит, бронхоэктазы, утолщение стенок бронхов, ателектазы

[16, 17]. Узелки могут быть по типу «матового стекла» или мягкотканной плотности. Также была описана центрилобулярная локализация узелков [18]. Ввиду достаточно медленного роста для микроопухолей оптимальным динамический контроль после гистологического подтверждения диагноза через 6 месяцев [19]. Однако при наличии у пациента синдрома гормональной активности порой необходимо выполнение оперативного вмешательства. В нашем исследовании микроопухоли, а также подтвержденные случаи DIPNECH не были выявлены ни в одном наблюдении, поэтому в дальнейшем необходимо продолжение накопления большего количества наблюдений для их подробного изучения.

Бронхолегочные карциноиды встречаются в 5-8% случаев у пациентов с MEN-1. [20, 21]. Высокодифференцированный (типичный) карциноид микроскопически соответствует классическим описаниям этого новообразования со структурами альвеолярного, трабекулярного, тубулярного, солидного строения. Макроскопически опухоль имеет вид округлого, иногда гангеливидного образования с четкими контурами. Умереннодифференцированный (атипичный) карциноид отличается нарастанием клеточности, появлением полиморфизма клеток и ядер, наличием митозов. Морфологически они характеризуются появлением клеточной и структурной атипичности и наличием инвазивного роста [22]. Данный тип имеет более агрессивное течение со склонностью к метастатическому распространению по сравнению с типичным карциноидом.

Нейроэндокринные опухоли делятся на функционирующие и нефункционирующие в зависимости от выраженности гормональной активности и клинической симптоматики. Они способны продуцировать биологически активные вещества и пептидные гормоны такие, как серотонин, кальцитонин, бомбезин, гастрин, соматостатин, адренокортикотропный гормон, гормон роста, и могут быть клинически ассоциированы с карциноидным или другими синдромами гормональной гиперпродукции [23 - 25]. Нейроэндокринные опухоли, продуцирующие адренокортикотропный гормон (АКТГ), приводят к развитию АКТГ-эктопического синдрома, который проявляется АКТГ-зависимым синдромом Кушинга,

Однако у большинства пациентов с нейроэндокринными опухолями легких заболевание протекает бессимптомно или симптомы часто неспецифичны (например, бронхиальная астма, ХОБЛ), что усложняет установление диагноза [26]. Учитывая разное «поведение» различных типов нейроэндокринных образований, более детальная диагностика является ключевым моментом при планировании наилучшего

плана ведения пациентов. Несвоевременная установка диагноза ухудшает прогноз данной категории пациентов, так как со временем повышается риск развития метастатического распространения опухоли.

При подозрении на наличие у пациента очага эктопической секреции АКТГ необходимо проведение полноценного его обследования, которое включает в себя, помимо сбора анамнеза и медикаментозных тестов, проведение МСКТ, ПЭТ-КТ. Как правило, уже на этапе клинического осмотра больного можно предположить наличие у него гиперкортицизма, однако чаще АКТГ-продуцирующие опухоли нейроэндокринного происхождения по клинической картине не отличаются от типичного течения болезни Иценко-Кушинга. К сожалению, обнаружить источник продукции АКТГ, используя современные методы диагностики, не всегда удается.

В настоящее время КТ является наиболее чувствительным методом диагностики эктопического источника АКТГ-продуцирующей опухоли с локализацией в паренхиме легкого и по праву является «золотым» стандартом ее диагностики. Было показано, что КТ всего тела позволяет выявить локализацию эктопической АКТГ-продуцирующей опухоли у 81-87,5% больных [27]. Однако КТ-признаки НЭО легких часто неспецифичны и могут быть сходны с аденокарциномой и эпидермоидной карциномой [28].

Разделение карциноидов на типичные и атипичные, а также установление диагноза в соответствии с TNM-классификацией вносит существенный вклад в прогноз течения заболевания у пациентов.

Типичные и атипичные карциноиды имеют сходные КТ-признаки. Данные образования представляют собой центрально (в корне или в прикорневой зоне) или периферически расположенное образование с четкими ровными или дольчатыми контурами, мягкотканной плотности. В результате симптомы могут отражать локализацию опухоли. Для пациентов с центральной локализацией опухоли характерны симптомы обструкции дыхательных путей (кашель, кровохарканье, одышка, боль в груди, хрипы, воспалительные изменения в паренхиме легкого дистальнее зоны обструкции). В то же время, периферически расположенные опухоли (обычно атипичные карциноиды) часто представляют собой асимптомные случайные находки [29].

А.Х. Трахтенберг и соавторы отмечают, что типичный карциноид (ТК) представляет собой округлой формы образование с четкими контурами, диаметром в среднем 3,6 см, однородной структуры, на фоне неизменной паренхимы легкого. Автор также отмечает, что атипичные карциноиды (АК) имеют часто нечеткость контуров. Они округлой или овальной

формы и реже встречаются дольчатые контуры. Размер АК больше ТК и в среднем составляет 5,8 см [30].

Центральные формы наиболее часто ассоциированы с непрямими признаками обструкции такими, как ателектазы, «воздушные ловушки», обструктивные пневмонии или редко встречающимися бронхоэктазами, абсцессом легкого [10]. В нашем исследовании лишь четыре случая ТК (25,1%) имели перифокальные изменения в окружающей паренхиме (уплотнение по типу «матового стекла», минимальные участки фиброза и ателектаз дистальнее зоны стеноза бронха образованием). В то же время для АК было характерно большее разнообразие изменений в окружающей паренхиме (наличие бронхоэктазов, ателектазов, уплотнений по типу «матового стекла» и утолщение междольковых и внутримальковых перегородок). Однако все же у большинства ТК и АК паренхимы легких была не изменена. При периферической локализации наиболее часто выявляют узловое образование округлой или овальной формы, с ровными или дольчатыми контурами [28]. Большинство высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей легких расположены в главных (10%) и долевыми (75%), бронхах. В нашем исследовании большинство ТК и АК были расположены в периферических отделах легких, центральная локализация была лишь у 23% пациентов с ТК и 42,9% пациентов с АК.

Наиболее часто по данным литературы (60% случаев) типичные и атипичные карциноиды обнаруживают в правом легком, размером от 2 до 5 см (в среднем 3 см) [31]. В нашем исследовании наоборот большинство ТК (62,5%) были расположены в левом легком, а АК (57,1) в правом легком. АТ обычно крупнее, что подтверждает и наше исследование. Благодаря высокому разрешению при КТ можно проследить взаимосвязь образования с бронхами. Карциноид может быть расположен как полностью в просвете бронха (эндобронхиальное расположение), так и по типу «верхушки айсберга» - эндо- и перибронхиальное расположение, а также прилежать к бронху без сужения его просвета (экзобронхиальное расположение).

В нашем исследовании типичные карциноиды (ТК) имели различные локализации: эндобронхиальное расположение у большинства опухолей центральной локализации (у двух из четырех), а при периферической локализации определялось экзобронхиальное расположение, перибронхиальное с сужением его просвета, а также с наличием обрыва сегментарного или субсегментарного бронха, подходящего к образованию. В отличие от ТК для АК не было характерно исключительно эндобронхиальное расположение. В одном наблюдении было выявлено расположение опухоли перибронхиально с

распространением в просвет бронха, что, вероятно, связано с инвазивным его ростом. Для КНЭР наиболее характерно либо перибронхиальное расположение с распространением в просвет бронха, либо отсутствие визуализации рядом расположенного бронха (при периферической локализации образования). Для МНЭР характерны следующие изменения в бронхе: обрыв бронха, стеноз, пери- и эндобронхиальное расположение, а также, в отличие от остальных образований, сужение с дальнейшим обрывом бронха – коническая форма сужения. Таким образом, при выявлении только эндобронхиального расположения можно заподозрить ТК, а при наличии стеноза бронха с дальнейшим его обрывом и формированием конической формы стеноза бронха можно предположить низкодифференцированный вид опухоли.

Точечные, эксцентрично расположенные или диффузные обызвествления выявляются в 30% наблюдений [31, 32]. В нашем исследовании наличие кальцинатов было в 22% случаев, в основном у МНЭР и КНЭР легких. Поэтому обнаружение кальцинатов может быть подозрительно в отношении злокачественной природы образования. Локализация и размер кальцинатов не имели статистической значимости в дифференциальной диагностике нейроэндокринных опухолей. У большинства ТК выявлялась однородная структура, в то время как в 28,6% случаев АК были выявлены зоны некроза. Отсутствие некроза коррелировало с диагнозом ТК (0,467, $p=0,025$), это подтверждают данные литературы, где описывалась морфологическая структура опухоли по данным гистологического исследования [29, 33]. Таким образом, при наличии некроза (чувствительность 28,6%, специфичность 100% и общая точность 78,2%) в карциноиде можно заподозрить атипичный карциноид. У большинства низкодифференцированных опухолей (КНЭР и МНЭР) были характерны зоны некроза, которые лучше всего выявлялись в фазы болюсного контрастного усиления. При оценке ангиоархитектоники большинство карциноидов отличалось интимным прилеганием к проходящему рядом сосуду, либо можно было четко проследить питающий опухоль сосуд.

Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома легкого по данным литературы представляет собой крупное периферическое объемное образование, размерами от 13 до 92 мм (в среднем 37 мм), что и было подтверждено в нашем исследовании (размер составлял в среднем 41 мм). Образование неотлично от рака легкого и обычно имеет дольчатые контуры, хотя спикурообразные контуры также были описаны в литературе [34 - 36]. В нашем исследовании контуры всех образований также были дольчатые (бугристые), а форма была либо не-

правильная (50%), либо округлая или овальная (25% и 25%). Контрастное усиление КНЭРvariably. Для них так же, как и для МНЭР, характерен некроз, поэтому при контрастном усилении структура опухоли была неоднородной или определялось контрастирование ее по периферии, что и было подтверждено в нашем исследовании [35, 36]. Наличие прикорневой и медиастинальной лимфаденопатии по данным литературы не характерно, однако в нашем исследовании увеличение размеров лимфатических узлов более 10 мм по короткой оси определялось во всех наблюдениях [37]. У двух пациентов увеличение лимфатических узлов было обусловлено метастатическим поражением, у двух – воспалительными изменениями. Умеренный плевральный выпот определяется в 24% случаев по данным литературы, в нашем наблюдении он встречался в 50% случаев [37]. Обызвествления также определяются менее чем в 9% случаев, в нашем наблюдении в 50% случаев [37]. Кроме того, при анализе окружающей паренхимы в большинстве наблюдений она была не изменена, а в одном наблюдении были выявлены участки уплотнения по типу «матового стекла». Прилежащая междолевая или костальная плевро была утолщена в 50% случаев. Однако все же следует отметить, что ограничением нашего исследования было небольшое количество наблюдений КНЭР.

Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома составляет около 20% всех бронхогенных раков легкого и обычно представляет собой крупное, чаще центрально расположенное, образование легкого или медиастинально расположенное образование, вовлекающее по крайней мере одни (правое или левое) ворота легкого [32, 38]. Для низкодифференцированного (анаплазированного) варианта характерна выраженная структурная и клеточная атипия, очаги некроза, выраженный инфильтративный рост. Данные опухоли встречаются в виде мономорфного или комбинированного подвариантов. При последнем структуры анаплазированной нейроэндокринной опухоли сочетаются со структурами рака, в том числе плоскоклеточного и аденокарциномы. Микроскопически анаплазированный карциноид обычно не отличим от рака. В ряде наблюдений в одной опухоли можно проследить всю гамму изменений: от высоко- до низкодифференцированного карциноида. В связи с этим даже при гистологическом исследовании на основании исследований только фрагмента опухоли, взятого при биопсии, не всегда удается получить полноценную картину новообразования, верифицировать гистологический вариант и диагноз [22]. В подобных случаях для уточнения природы образования применяется иммуногистохимическое исследование. Поэтому на КТ МНЭР не отличим от

других раков легкого [30]. В нашем исследовании центральная локализация преобладала (54,3%). МНЭР также как КНЭР чаще обнаруживали в правом легком (в верхнем сегменте нижней доли). У большинства образований форма была неправильная, однако в 21% случаев встречалась округлая. Большинство образований имели характерные для злокачественных образований спикурообразные, нечеткие и неровные контуры, а окружающая паренхима была либо ателектазирована, либо уплотнена по типу «матового стекла» у большинства образований. Кроме того, в отличие от остальных опухолей у нескольких пациентов с МНЭР определяли КТ-признаки канцероматозного лимфангита (21,4%), а также выпот в плевральной полости (35,7%).

Нейроэндокринные опухоли имеют различную степень васкуляризации. Метод динамического контрастного усиления, заключающийся в получении изображений в различные временные интервалы после внутривенного введения контрастного препарата, позволяет оценить характер васкуляризации образования легкого. Нами были получены изображения в нативную и всего три фазы болюсного контрастного усиления с целью минимизации лучевой нагрузки, на основании которых был проведен расчет «перфузии» и отношения плотности «образование/аорта». Карциноиды имеют преимущественно высокую васкуляризацию, которая характеризуется интенсивным накоплением контрастного препарата при болюсном контрастном усилении [39]. В нашем исследовании ТК и АК имели сходные параметры контрастирования, что подтверждают результаты анализа не только плотностных показателей в фазы болюсного контрастного усиления, но и результаты параметров «перфузии» и отношения плотности «образование/аорта», так как они являются более объективными методами изучения кровотока в образовании, позволяющими избежать влияние сердечного выброса и объема циркулирующей крови, которые индивидуальны у каждого человека. Из полученных результатов исследования выявлено, что ТК и АК имеют высокие показатели васкуляризации по сравнению со злокачественными нейроэндокринными опухолями. В большинстве наблюдений у ТК и АК максимальные показатели накопления были в венозную фазу исследования, а КНЭР максимально накапливали контрастный препарат в артериальную фазу. МНЭР слабо накапливал контрастный препарат в артериальную и венозную фазы исследования. «Перфузия» и отношение плотности «образование/аорта» у нейроэндокринных раков были сходны у КНЭР и МНЭР, и были ниже, чем у карциноидов. При этом «перфузия» и отношение плотности «образование/аорта» были выше

у АК по сравнению с ТК.

По результатам ранее проведенных исследований АКТГ-секретирующие легочные карциноиды более агрессивны, чем гормонально-неактивные НЭО, и чаще ассоциированы с метастазированием (32-46%) и высоким показателем рецидивов в отдаленные сроки после хирургического лечения (17-43%), при этом длительность периода между оперативным вмешательством и рецидивом составила в среднем 6,5 года [40-42]. В нашем исследовании было выявлено, что чаще функционально активными были ТК, несмотря на более доброкачественную природу данного образования. При этом более низкие показатели перфузии и плотности «образование/аорта» у карциноида небольшого размера могут заставить подозревать гормональную активность образования.

Ограничения исследования.

Основным ограничением метода было небольшое количество пациентов, в частности с АК и КНЭР легкого. При накоплении большего количества наблюдений возможно выявление новых КТ-признаков, которые позволят улучшить качество дифференциальной диагностики различных НЭО легких.

Выводы.

Ранняя диагностика АКТГ-продуцирующей опухоли является первостепенной задачей, так как в значительной степени влияет на тактику ведения пациентов. Компьютерная томография с болюсным контрастным усилением дает возможность установить наличие опухоли в легких и предположить на дооперационном этапе диагноз того или иного вида нейроэндокринного образования. Выявление периферического образования округлой или овальной формы с четкими ровными или бугристыми контурами, активно накапливающего контрастный препарат позволяет установить диагноз карциноид легкого по данным КТ. При обнаружении в карциноиде зоны некроза, можно заподозрить атипичный карциноид. А низкие показатели «перфузии» и отношения плотности «образование/аорта» у карциноида небольшого размера позволяют предположить гормональную активность выявленного образования. При выявлении образования неправильной формы с бугристыми или нечеткими контурами, наличием кальцинатов, зон некроза и инвазии в бронх (обрыв бронха, стеноз бронха без/с распространением в просвет бронха), можно заподозрить нейроэндокринный рак (МНЭР или КНЭР).

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Zwiebel BR, Austin JHM, Grimes MM. Bronchial carcinoid tumors: assessment with CT location and intratumoral calcification in 31 patients. *Radiology* 1991; 179:483–486. DOI: 10.1148/radiology.179.2.2014296
2. Zhang, M., Zhou, H., Zou, Y. Quantitative investigation of solitary pulmonary nodules with dynamic contrast-enhanced functional CT. *Chinese Journal of Clinical Oncology*. 2004; 1(4): 229-235. DOI <https://doi.org/10.1007/BF02739806>
3. Miles K. A. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography. *The British journal of radiology*. 1991; 64(761): 409-412. DOI:10.1259/0007-1285-64-761-409
4. Волова, Н. А. Лучевая диагностика нейроэндокринных опухолей легких и средостения. Автореферат 2015.
5. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134:1628-1638. DOI: 10.1043/2009-0583-RAR.1
6. Neuroendocrine Tumors of the Bronchopulmonary System (Typical and Atypical Carcinoid Tumors): Current Strategies in Diagnosis and Treatment. Conclusions of an Expert Meeting February. 2011 in Weimar, Germany. doi: 10.1159/000362430.
7. Rodrigues P, Castedo, J. L., Damasceno, M., & Carvalho, D.. Ectopic Cushing's syndrome caused by a pulmonary ACTH-secreting tumor in a patient treated with octreotide. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2012; 56(7): 461-464. PMID: 23108752
8. Filosso PL, Asamura H, Brunelli A. Knowledge of pulmonary neuroendocrine tumors: where are we now? *Thoracic Surg Clin*. 2014; 24 (3): 231. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2014.05.005.
9. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P. et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th edn. Lyon: IARC Press, 2015.
10. Caplin M.E., Baudin E., Ferolla P. et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1604–20. doi: 10.1093/annonc/mdv041.
11. Zulueta F. J. M., Prieto M. M., Cartas M. I. V., Rodriguez I. E., Muñoz S. H. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia with multiple synchronous carcinoid tumors. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2012; 48(12): 472-475.
12. Travis WD. Lung tumours with neuroendocrine differentiation. *Eur J Cancer*. 2009;45: 251–66. doi: 10.1016/S0959-8049(09)70040-1.
13. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, Komminoth P, Solcia E: Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system; in Bosman FT, Carniero F, Hruban RH, Theise ND (eds): WHO Classification of Tumours of the Digestive System, ed 4. Lyon, IARC. 2010. 13–14.
14. Gosney J, Travis WD: Pathology and genetics: tumors of the lung, pleura, thymus and heart; in Travis W, Brambilla E, Müller-Hermelink H, Harris C (eds): World Health Organization classification of tumors. Lyon, IARC, 2004, 76–77.
15. He P., Gu X., Wu Q., Lin Y., Gu Y., He J. Pulmonary carcinoid tumorlet without underlying lung disease: analysis of its relationship to fibrosis. *Journal of thoracic disease*. 2012; 4(6): 655. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2012.06.11
16. Davies S. J., Gosney J. R., Hansell D. M., Wells A. U., du Bois R., Burke M. M., Nicholson, A. G. Diffuse id-iopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax*. 2007; 62(3): 248–252. DOI: 10.1136/thx.2006.063065
17. Koo C.W., Baliff J.P., Torigian D.A., Litzky L.A., Gefter W.B., Akers S.R. Spectrum of pulmonary neuroen-docrine cell proliferation: diffuse idiopathic pul-monary neuroendocrine cell hyperplasia, tumorlet, and carcinoids. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 195(3): 661–668. DOI: 10.2214/AJR.09.3811
18. Lee J.S., Brown K.K., Cool C., Lynch D.A. Diffuse pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: radio-logic and clinical features. *J Comput Assist Tomogr*. 2002; 26(2):180–184. PMID: 11884770
19. Hörsch D., Schmid K. W., Anlauf M., Darwiche K., Denecke T., Baum R. P., Heigener D. F. Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary system (typical and atypical carcinoid tumors): current strategies in diagnosis and treatment. *Conclusions of an expert meeting February 2011 in Weimar, Germany. Oncology research and treatment*. 2014; 37(5): 266-276. DOI: 10.1159/000362430
20. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer*. 2005;103:509-515. DOI: 10.1002/cncr.20825
21. Pieterman CRC, Conemans EB, Dreijerink KMA, et al. Thoracic and duodenopancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: natural history and function of menin in tumorigenesis. *Endocr Rel Cancer*. 2014; 21: 121-142. DOI: 10.1530/ERC-13-0482
22. Стариков В. И. Карциноидные опухоли. *Международный медицинский журнал*. 2004; (20): 90-92
23. Righi L., Volante M., Rapa I, Scagliotti, G. V., Papotti, M. Neuroendocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch* 2007; 451(1): 51–9. DOI: 10.1007/s00428-007-0445-0
24. Moran C. A., Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma): current concepts. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007; 21 (3): 395–407.
25. Den Bakker M. A., Thunnissen F. B. Neuroendocrine tumours – challenges in the diagnosis and classification of pulmonary neuroendocrine tumours. *J Clin Pathol*. 2013; 66(10): 862–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201310
26. Vinik, A. I., Woltering, E. A., Warner, R. R., Caplin, M., O'doriso, T. M., Wiseman, G. A., Go, V. L. W NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas*. 2010; 39 (6): 713-734. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebaffd.
27. Пичунов М. Ю., Кузнецов Н. С., Латкина Н. В., Добрева Е. А., Ремизов О. В. АКГГ-продуцирующие опухоли бронхолегочной локализации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014; 5: 21-27.
28. Meisinger Q.C., Klein J.S., Butnor K.J., Gentchos G., Leavitt B.J.. CT features of peripheral pulmonary carcinoid tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 197 (5): 1073–1080. doi: 10.2214/AJR.10.5954.
29. 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. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017; 12(3): 425-436. doi:

10.1016/j.jtho.2016.11.2222

30. Трахтенберг А. Х., Чиссов В. И., Франк Г. А. *Нейроэндокринные опухоли легких*. Москва: 2012 65-76 с.
31. Benson R. E., Rosado-de-Christenson M. L., Martínez-Jiménez S., Kunin J. R., Pettavel P. P. Spectrum of pulmonary neuroendocrine proliferations and neoplasms. *Radiographics*. 2013; 33(6): 1631-1649. DOI: 10.1148/rg.336135506
32. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *RadioGraphics* 2006;26 (1):41-57; discussion 57-58., DOI: 10.1148/rg.261055057
33. Fisseler-Eckhoff, A., Demes, M. Neuroendocrine tumors of the lung. *Cancers*. 2012; 4(3): 777-798. DOI: 10.3390/cancers4030777
34. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol*. 2010; 21 (7): 65-71 DOI: 10.1093/annonc/mdq380
35. Oshiro Y, Kusumoto M, Matsuno Y, Asamura H., Tsuchiya R., Terasaki H., Moriyama N. CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 182(1): 87-91. DOI:10.2214/ajr.182.1.1820087
36. Jung K. J., Lee K. S., Han J., Kwon O. J., Kim J., Shim Y. M., Kim T. S. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: clinical, CT, and pathologic findings in 11 patients. *J Thorac Imaging*. 2001;16(3): 156-162. PMID: 11428414
37. Shin AR, Shin BK, Choi JA, Oh YW, Kim HK, Kang EY. Large

- cell neuroendocrine carcinoma of the lung: radiologic and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr*. 2000; 24(4): 567-573. PMID: 10966188
38. Santos M. K., Barreto A. R. F., Chagas Neto F. A., Muglia V. F., Elias Júnior J. Neuroendocrine tumors of the lung: major radiologic findings in a series of 22 histopathologically confirmed cases. *Radiologia Brasileira*. 2012; 45(4): 191-197.
39. Schrevels L., Vansteenkiste J., Deneffe G., De Leyn P., Verbeke E., Vandenberghe T., Demedts M. Clinical-radiological presentation and outcome of surgically treated pulmonary carcinoid tumors: a long-term single institution experience. *Lung Cancer*. 2004; 43: 39-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2003.08.017>
40. Aghajanzadeh M., Alavy A., Hoda S., Mohammadi F. Carcinoid Tumor of Lung with Cushing's Syndrome. *Arch Iranian Med*. 2007; 10: 94-96. DOI: 07101/AIM.0020
41. Pass H.I., Doppman J.L., Nieman L. Stovroff M., Vetto J., Norton J. A., Cutler G. B. Management of ectopic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids. *Ann Thoracic Surg*. 1990; 50(1): 52-57.
42. Shrager J.B., Wright C.D., Wain J.C. Torchiana D. F., Grillo H. C., Mathisen D. J. Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing's syndrome: a more aggressive variant of typical carcinoid. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997; 114 (3): 367-375. DOI: 10.1016/S0022-5223(97)70182-X.

References:

1. Zwiebel B.R., Austin J.H.M., Grimes M.M. Bronchial carcinoid tumors: assessment with CT location and intratumoral calcification in 31 patients. *Radiology*. 1991; 179: 483-486. DOI: 10.1148/radiology.179.2.2014296
2. Zhang M., Zhou H., Zou Y. Quantitative investigation of solitary pulmonary nodules with dynamic contrast-enhanced functional CT. *Chinese Journal of Clinical Oncology*. 2004; 1 (4): 229-235. DOI <https://doi.org/10.1007/BF02739806>
3. Miles K. A. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography. *The British journal of radiology*. 1991; 64 (761): 409-412. DOI:10.1259/0007-1285-64-761-409
4. Alekseeva T. R. Smirnova, E. A., Chistyakova, O. V., Raikhlin, N. T., Volova, N. L. Radiological diagnosis of neuroendocrine lung tumors. *Farmateka*. 2011; 16: 104-111 (in Russian).
5. Rekhman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134:1628-1638. DOI: 10.1043/2009-0583-RAR.1
6. Neuroendocrine Tumors of the Bronchopulmonary System (Typical and Atypical Carcinoid Tumors): Current Strategies in Diagnosis and Treatment. Conclusions of an Expert Meeting February. 2011 in Weimar, Germany. DOI: 10.1159/000362430.
7. Rodrigues P. Castedo J. L., Damasceno M., Carvalho D. Ectopic Cushing's syndrome caused by a pulmonary ACTH-secreting tumor in a patient treated with octreotide. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2012; 56 (7): 461-464. PMID: 23108752
8. Filosso P.L., Asamura H., Brunelli A. Knowledge of pulmonary neuroendocrine tumors: where are we now? *Thoracic Surg Clin*. 2014; 24 (3): 231. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2014.05.005.
- 9 William, D., Travis, E. B., Allen, P. B., Alexander, M., Andrew, G. N. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th edn. Lyon: IARC Press, 2015. P. 9-152.
10. Caplin M.E., Baudin E., Ferolla P. et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann. Oncol*. 2015; 26 (8): 1604-20. DOI: 10.1093/annonc/mdv041.
11. Zulueta F. J. M., Prieto M. M., Cartas M. I. V., Rodriguez I. E., Muñoz S. H. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia with multiple synchronous carcinoid tumors. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2012; 48 (12): 472-475.
12. Travis WD. Lung tumours with neuroendocrine differentiation. *Eur. J. Cancer*. 2009; 45: 251-66. DOI: 10.1016/S0959-8049(09)70040-1.
13. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, Komminoth P, Solcia E: Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system; in Bosman FT, Carniero F, Hruban RH, Theise ND (eds): WHO Classification of Tumours of the Digestive System, ed 4. Lyon, IARC. 2010. P. 13-14.
14. Gosney J, Travis WD: Pathology and genetics: tumors of the lung, pleura, thymus and heart; in Travis W, Brambilla E, Müller-Hermelink H, Harris C (eds): World Health Organization classification of tumors. Lyon, IARC, 2004. P. 76-77.
15. He P., Gu X., Wu Q., Lin Y., Gu Y., He J. Pulmonary carcinoid tumorlet without underlying lung disease: analysis of its relationship to fibrosis. *Journal of thoracic disease*. 2012; 4 (6): 655. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2012.06.11
16. Davies S. J., Gosney J. R., Hansell D. M., Wells A. U., du Bois R., Burke M. M., Nicholson, A. G. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax*. 2007; 62 (3): 248-252. DOI:

10.1136/thx.2006.063065

17. Koo C.W., Baliff J.P., Torigian D.A., Litzky L.A., Gefter W.B., Akers S.R. Spectrum of pulmonary neuroendocrine cell proliferation: diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia, tumorlet, and carcinoids. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195 (3): 661–668. DOI: 10.2214/AJR.09.3811

18. Lee J.S., Brown K.K., Cool C., Lynch D.A. Diffuse pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: radiologic and clinical features. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2002; 26 (2): 180–184. PMID: 11884770

19. Hörsch D., Schmid K. W., Anlauf M., Darwiche K., Denecke T., Baum R. P., Heigener D. F. Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary system (typical and atypical carcinoid tumors): current strategies in diagnosis and treatment. *Conclusions of an expert meeting February 2011 in Weimar, Germany. Oncology research and treatment.* 2014; 37 (5): 266–276. DOI: 10.1159/000362430

20. Sachithanandan N, Harle R.A., Burgess J.R. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer.* 2005; 103: 509–515. DOI: 10.1002/cncr.20825

21. Pieterman C.R.C., Conemans E.B., Dreijerink K.M.A., et al. Thoracic and duodenopancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: natural history and function of menin in tumorigenesis. *Endocr Rel Cancer.* 2014; 21: 121–142. DOI: 10.1530/ERC-13-0482

22. Starikov V. I. Carcinoid tumors. *International Medical Journal.* 2004; (20): 90–92 (in Russian).

23. Righi L., Volante M., Rapa I. Scagliotti G. V., Papotti M. Neuroendocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch.* 2007; 451 (1): 51–9. DOI: 10.1007/s00428-007-0445-0

24. Moran C. A., Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma): current concepts. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21 (3): 395–407.

25. Den Bakker M. A., Thunnissen F. B. Neuroendocrine tumours – challenges in the diagnosis and classification of pulmonary neuroendocrine tumours. *J Clin Pathol.* 2013; 66 (10): 862–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201310

26. Vinik, A. I., Woltering, E. A., Warner, R. R., Caplin, M., O'dorisio, T. M., Wiseman, G. A., Go, V. L. W NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas.* 2010; 39 (6): 713–734. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ebaffd.

27. Pikunov M. Yu., Kuznetsov N. S., Latkina N. V., Dobrova E. A., Remizov O. V. ACTH-producing tumors of bronchopulmonary localization. *Surgery. N.I. Pirogov journal.* 2014; 5: 21–27 (in Russian).

28. Meisinger Q.C., Klein J.S., Butnor K.J., Gentchos G., Leavitt B.J. CT features of peripheral pulmonary carcinoid tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 197 (5): 1073–1080. DOI: 10.2214/AJR.10.5954.

29. Hendifar, A. E., Marchevsky, A. M., Tuli, R Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the di-

agnosis and management of well-differentiated disease. *Journal of Thoracic Oncology.* 2017; 12(3): 425–436. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.11.2222

30. Trakhtenberg A. Kh., Chissov I. I., Frank G. A. Neuroendocrine lung tumors. *Moscow, 2012. P. 65–76 (in Russian).*

31. Benson R. E., Rosado-de-Christenson M. L., Martínez-Jiménez S., Kunin J. R., Pettavel P. P. Spectrum of pulmonary neuroendocrine proliferations and neoplasms. *Radiographics.* 2013; 33 (6): 1631–1649. DOI: 10.1148/rg.336135506

32. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *RadioGraphics* 2006; 26 (1): 41–58. DOI: 10.1148/rg.261055057

33. Fisseler-Eckhoff, A., Demes, M. Neuroendocrine tumors of the lung. *Cancers.* 2012; 4 (3): 777–798. DOI: 10.3390/cancers4030777

34. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol.* 2010; 21 (7): 65–71. DOI: 10.1093/annonc/mdq380

35. Oshiro Y, Kusumoto M, Matsuno Y, Asamura H, Tsuchiya R, Terasaki H, Moriyama N. CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 182(1): 87–91. DOI:10.2214/ajr.182.1.1820087

36. Jung K. J., Lee K. S., Han J., Kwon O. J., Kim J., Shim Y. M., Kim T. S. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: clinical, CT, and pathologic findings in 11 patients. *J Thorac Imaging.* 2001; 16 (3): 156–162. PMID: 11428414

37. Shin A.R., Shin B.K., Choi J.A., Oh Y.W., Kim H.K., Kang E.Y. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: radiologic and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2000; 24 (4): 567–573. PMID: 10966188

38. Santos M. K., Barreto A. R. F., Chagas Neto F. A., Muglia V. F., Elias Júnior J. Neuroendocrine tumors of the lung: major radiologic findings in a series of 22 histopathologically confirmed cases. *Radiologia Brasileira.* 2012; 45 (4): 191–197.

39. Schrevels L., Vansteenkiste J., Deneffe G., De Leyn P., Verbeke E., Vandenberghe T., Demedts M. Clinical-radiological presentation and outcome of surgically treated pulmonary carcinoid tumors: a long-term single institution experience. *Lung Cancer.* 2004; 43: 39–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2003.08.017>

40. Aghajanzadeh M., Alavy A., Hoda S., Mohammadi F. Carcinoid Tumor of Lung with Cushing's Syndrome. *Arch Iranian Med.* 2007; 10: 94–96. DOI: 07101/AIM.0020

41. Pass H.I., Doppman J.L., Nieman L. Stovroff M., Vetto J., Norton J. A., Cutler G. B. Management of ectopic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids. *Ann Thoracic Surg.* 1990; 50 (1): 52–57.

42. Shrager J.B., Wright C.D., Wain J.C. Torchiana D. F., Grillo H. C., Mathisen D. J. Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing's syndrome: a more aggressive variant of typical carcinoid. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 114 (3): 367–375. DOI: 10.1016/S0022-5223(97)70182-X.