

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ТРАКТА

Хохлова С.В., Никогосян С.О.

Нейроэндокринные новообразования гинекологического тракта являются редкими и представляют разнородную группу заболеваний, которые составляют лишь 2% от всех гинекологических злокачественных новообразований. Прогноз зависит от гистологического подтипа и органа поражения. Высокодифференцированные опухоли (т.к. карциноид и атипичный карциноид) морфологически и клинически отличаются от низкодифференцированных опухолей G3 (т.к. мелкоклеточный и крупноклеточный). Высоко и низко дифференцированные нейроэндокринные опухоли группируются вместе только по экспрессии нейроэндокринных маркеров (хромогранин и синаптофизин, определяющихся иммуногистохимическим методом). НЭО стадируются по FIGO. Диагноз обычно ставится ретроспективно после получения результатов гистопатологического исследования первичной опухоли. Данные по НЭО гинекологического тракта крайне скудные и представлены, в основном, описаниями серий клинических случаев заболевания либо ретроспективными исследованиями случай-контроль. Отсутствие рандомизированных исследований делает невозможным выбор лучшего варианта лечения. Вероятно, лучшее понимание биологии нейроэндокринных опухолей, особенно молекулярной генетики, в будущем поможет определить оптимальные стратегии лечения этих опухолей. Классификация нейроэндокринных гинекологических опухолей представлена в таблице 1.

Таблица 1. Классификация нейроэндокринных гинекологических опухолей

Классификация нейроэндокринных гинекологических опухолей	
	Типы опухолей
Яичники	<ul style="list-style-type: none">• Инсулярная карциноидная опухоль• Трабекулярная карциноидная опухоль• Струмальная карциноидная опухоль• Муцинозная карциноидная опухоль• Смешанная или гетерогенная карциноидная опухоль• Мелкоклеточная карцинома, легочного типа
Маточная труба	<ul style="list-style-type: none">• Карциноидная опухоль• Мелкоклеточная недифференцированная карцинома
Шейка матки	<ul style="list-style-type: none">• Мелкоклеточная карцинома• Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома• Атипичная карциноидная опухоль• Типичная карциноидная опухоль
Тело матки	<ul style="list-style-type: none">• Мелкоклеточная недифференцированная карцинома
Вагина	<ul style="list-style-type: none">• Мелкоклеточная недифференцированная карцинома
Вульва	<ul style="list-style-type: none">• Мелкоклеточная недифференцированная карцинома• Бартолиевых желез• Карцинома Меркеля

Различия этих опухолей в основном основаны на отличиях в патоморфологической картине. А с точки зрения течения заболевания и лечения принято разделять все опухоли на: Высокодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NET) (типичные и атипичные карциноиды)

Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC) (мелкоклеточные и крупноклеточные).

Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC) (мелкоклеточные и крупноклеточные)

NEC шейки матки

В 1997г рабочая группа Американских патологов и NCI стандартизировала терминологию для нейроэндокринных опухолей шейки матки. Терминология схожая с эндокринными опухолями легких и подразделяется на 4 типа:

1. мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома
2. крупноклеточная нейроэндокринная карцинома,
3. типичная карциноидная опухоль
4. атипичная карциноидная опухоль

Каждая из 4 гистологических категорий может ассоциироваться как с инвазивной так и опухолью *in situ* плоскоклеточной карциномы или аденокарциномой шейки матки. Если нейроэндокринный компонент представлен как изолированные опухолевые клетки, то нейроэндокринная гистология должна быть основной в гистологической классификации, т.к она и будет определять клиническое течение заболевания.

Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома

Большинство нейроэндокринных опухолей шейки матки это мелкоклеточные карциномы, которые составляют по данным различных источников от 0,5% до 3% от всех злокачественных опухолей шейки матки. Эти опухоли характеризуются высокой митотической активностью более 50 (по мнению различных авторов более 50 митозов в 50 полях зрения), наличием обширных некрозов, лимфоваскулярной инвазией и строго ассоциирована с HPV18. Эти опухоли морфологически схожи с такими же опухолями легких. Эти опухоли отличаются крайне агрессивным течением и прогноз заболевания у этих больных намного хуже, чем у больных той же стадией низкодифференцированного плоскоклеточного рака шейки матки. Часто другие опухоли (базалоидная плоскоклеточная карцинома, эмбриональная рабдомиосаркома, лимфома и недифференцированная карцинома исходящие из нижней части матки) могут мимикрировать под мелкоклеточные нейроэндокринные опухоли. Чтобы дифференцировать эти опухоли следует использовать иммуногистохимический анализ. При иммуногистохимическом исследовании практически во всех опухолях выявляется общий кератин, около 50% опухолей экспрессируют один или более эндокринных маркеров (хромогранин, синаптофизин, серотонин, соматостатин). Нейроспецифическая енолаза (NSE) служит маркером нейроэндокринной дифференцировки. Практически все мелкоклеточные карциномы экспрессируют NSE, а также CD 56. Кроме того следует дифференцировать данные опухоли от низкодифференцированной плоскоклеточной или железистой карциномы шейки матки с нейроэндокринным компонентом. При постановке диагноза следует ориентироваться на занимаемый объем железистого или плоскоклеточного компонента, если он составляет менее 10%, то диагноз выставляется как мелкоклеточная карцинома, а если более 10%, то правомерно расценивать данную опухоль как аденокарциному или плоскоклеточный рак с нейроэндокринной дифференцировкой.

Крупноклеточные нейроэндокринные карциномы

Крупноклеточные нейроэндокринные карциномы также имеют высокую митотическую активность, митотический индекс более 10 (более 10 митозов в 10 полях зрения), обширные некрозы, инвазию в лимфатические и кровеносные сосуды и отличаются агрессивным течением. Основное различие от мелкоклеточной карциномы в низком митотическом индексе. При иммуногистохимическом исследовании опухоль может экспрессировать любые нейроэндокринные маркеры, но наиболее часто хромогранин.

Диагностика

В последние годы отмечается рост данного заболевания, которое вероятно связано с лучшей диагностикой. Средний возраст больных, у которых обнаруживаются низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы шейки матки, приходится на 5 декаду (21-87лет). Обычно заболевание манифестирует вагинальными кровотечениями, появлением опухолевых масс в области шейки матки, которое хорошо пальпируется при гинекологическом осмотре. Некоторые больные имеют атипичные клетки по анализу при окраске мазков по Папаниколу. В некоторых случаях жалобы больных могут быть представлены клиническими или биохимическими проявлениями эктопированного выброса гормонов. Избыточный выброс кортикостероидов проявляется в виде синдрома Кушинга, инсулина- в диабете, серотонина- в карциноидном синдроме, паратгормона- в гиперкальциемии и миастении, вазопрессина –в синдроме (SIADH). Диагноз может быть поставлен на основании биопсии шейки матки, однако в связи со скудным количеством материала можно получить диагноз низкодифференцированной карциномы, а нейроэндокринный компонент часто выявляется позже только при гистерэктомии. NEC отличаются крайне агрессивным течением и высоким процентом ранних рецидивов заболевания. Например, при IV стадии, при размере опухоли менее 3 см, в 40% случаях отмечаются метастазы в регионарные лимфатические узлы, и у 60% больных на момент постановки диагноза имеется

инвазия опухоли в лимфатические и кровеносные сосуды. Медиана времени до прогрессирования составляет 19,9 месяцев. NEC часто метастазируют в кости, надключичные лимфатические узлы и легкие. При 14-летнем ретроспективном наблюдении за пациентками с NEC Hoskins et al. не отметил ни одного случая метастазирования в головной мозг. Учитывая быструю генерализацию процесса наиболее информативный метод обследования данной патологии, вероятно, является ПЭТ/КТ.

Лечение

Данных по лечению NEC шейки матки очень мало, поэтому к лечению мелкоклеточной и крупноклеточной карциномы шейки матки подходят как к лечению мелкоклеточного рака легких. Правильность этого подхода подтверждают несколько исследований об увеличении выживаемости больных при лечении либо монотерапией платиной, либо препаратами платины с этопозидом. При легких, прогноз заболевания зависит от стадии заболевания, и оперативное вмешательство применяется либо только для постановки диагноза либо при начальных стадиях заболевания. Исторически сложилось, что лучевая терапия применялась для лечения начальных стадий заболеваний, однако последние ретроспективные исследования подтверждают улучшение результатов выживаемости при более широком использовании хирургического вмешательства. При использовании лучевой терапии, параллельно следует использовать химиотерапию этопозидом с цисплатином. Для лечения распространенных стадий заболеваний и метастатического процесса химиотерапией выбора остаются комбинации с препаратами платины. Ответ на терапию может достигать 50-79%, но, тем не менее, быстро развивается прогрессирование заболевания. Комбинация винкристина с доксорубицином и циклофосфамидом и монотерапия топотеканом может быть рассмотрена как альтернатива платиносодержащих режимов или как лечение второй линии, по аналогии с мелкоклеточным раком легких.

Прогностические факторы

Распространенная стадия заболевания, размер опухоли, наличие и количество пораженных лимфатических узлов и курение определяют плохой прогноз для мелкоклеточной карциномы шейки матки. В одном исследовании у всех пациенток, у которых отмечалась высокая выживаемость, размер первичной опухоли составил менее 4 см, и не было поражения лимфоузлов. По аналогии с мелкоклеточным РЛ (рак легких) Chan et al. обнаружил, что курение является достоверным плохим прогностическим фактором для рака шейки матки. Курение снижает насыщение кислородом клеток организма, что может негативно сказаться на эффекте лучевой терапии. В добавление, следует отметить об одном исследовании *in vitro*, где никотин повел себя как фактор роста при мелкоклеточных опухолях. Пятилетняя выживаемость при мелкоклеточном раке шейки матки составляет 36%, при чем при первичном выявлении 41% приходится на I стадию, 20% на II и около 50% пациенток при постановке диагноза имеют пораженные лимфоузлы. На настоящий момент известен только один ретроспективный анализ большого числа больных мелкоклеточной карциномой шейки матки, оценка 293 больных, из которых 118 пациенток описанных в китайской литературе и 175 опубликованных случаев по базе данных Pubmed. Медиана выживаемости всех больных составила 23 месяца. Мультивариантный анализ показал, что распространенные стадии по FIGO (сравнивали IIb-IV и I-IIa, $p < 0.001$), большой размер опухоли более 4 см (> 4 см по сравнению с < 4 см, $p = 0.015$), наличие метастазов в лимфатические узлы ($p < 0.001$), инвазия в строму ($p = 0.022$) были плохими прогностическими факторами выживаемости. А позитивный уровень хромогранина-A явился плохим прогностическим признаком при ранних стадиях заболевания ($p = 0.034$). Также предпринимаются попытки определить прогностические факторы, определяя экспрессию p53, HER2. При изучении этих факторов у 16 больных с мелкоклеточной карциномой шейки матки, потеря белка p53 была отмечена у 8 больных, 7 из которых умерли с медианой выживаемостью 20 месяцев.

Лечение ранних стадий заболеваний

Хирургическое вмешательство должно быть обязательным компонентом для ранних стадий заболевания и включает в себя радикальную гистерэктомию с регионарной лимфоаденэктомией. Большинство

исследователей докладывали о высоких цифрах выживаемости только для тех пациенток, которым было проведено хирургическое вмешательство в контексте комплексного подхода к лечению, включая адъювантную химиотерапию. Что касается химиолучевого лечения, то проспективных исследований сравнивающих химиолучевую терапию с оперативным лечением не было проведено. Для распространенных стадий или для пациенток, которым оперативное вмешательство невозможно провести в силу многих факторов, т.к. возраст, наличие сопутствующей патологии, химиолучевую терапию можно рекомендовать. Пациентки с поражением лимфоузлов также могут быть кандидатами для химиолучевой терапии. Экстраполируя данные с МРЛ (мелкоклеточный рак легких), химиолучевая терапия должна проводиться с эпозидом и цисплатином. Hoskins et al. докладывали о хороших результатах использования химиолучевой терапии с EP для IA-IVB стадии мелкоклеточного рака шейки матки. В 28% случаев рецидивы заболевания проявляются в виде появления отдаленных метастазов. Для ранних стадий заболеваний, у пациенток с полной резекцией следует использовать адъювантную химиотерапию. Chang et al. Доклаживали о 68% пятилетней выживаемости больных, которые получали в качестве адъювантной химиотерапии альтернирующий режим VAC/ EP по сравнению с 33% у больных, которые получали цисплатин, адриамицин и блеомицин (PVB) ($p=0,0078$). Адъювантная химиотерапия давала преимущества пациенткам как без поражения лимфоузлов, так и с их поражением. А вот лучевая терапия не добавляла преимущества в выживаемости при использовании в качестве адъювантного лечения. Zivanovic et. al. в своем исследовании также показали преимущество использования адъювантной химиотерапии. При ранних стадиях заболевания, 3-летняя безрецидивная выживаемость у пациенток, которые получали после операции EP, составила 83% по сравнению с 0% у больных, которым не применялась адъювантная химиотерапия. Режим EP предпочтителен в использовании в сравнении с режимом VAC в связи с меньшей токсичностью при равной эффективности. Несколько авторов докладывали о попытках использования неоадъювантной химиотерапии. Chang et. al. показал наличие полного эффекта у 6 из 7 пациенток, которые получали VAC/ EP перед гистерэктомией, однако, микроскопически опухоль была найдена во всех случаях. Три курса химиотерапии были даны до операции и 3 курса после операции. Трое больных не имели признаков прогрессирования при 16, 45, 56 месяцах наблюдения. С другой стороны Lee et al. докладывали об отсутствии улучшения общей выживаемости у 6 больных с неоадъювантной химиотерапией, но малое количество наблюдений не дает сделать окончательный вывод. Sheets et. al. докладывали данные о 14 пациентках, которым при ранних стадиях заболевания после хирургического вмешательства использовали лучевую терапию при позитивных лимфоузлах или других факторах высокого риска. На момент доклада у всех больных возник рецидив заболевания и 2 больные умерли. Sevin et. al. изучали адъювантную лучевую терапию у 12 больных с позитивными лимфоузлах или с наличием клеток рака в краях резекции. Четыре из 5 больных умерли от прогрессирования заболевания. Из всех больных, только больные с маленьким размером первичной опухоли были живы на момент доклада. Эти ретроспективные исследования не сравнивали адъювантную лучевую терапию с химиотерапией. Среди 23 пациенток, описанных Chang et al., адъювантная лучевая терапия не улучшила результаты общей выживаемости. Lee et al., высказал предположение, что те пациенты, которым проводилась адъювантная лучевая терапия имели худший прогноз по сравнению с теми, которым лучевая терапия не проводилась и поэтому 5летняя выживаемость с лучевой терапией составила 40,2% по сравнению с 53,9% ($p=0.09$) без нее. В другой статье Lee et al. проведен ретроспективный сравнительный анализ клинических, патоморфологических характеристик 32 больных с мелкоклеточной нейроэндокринной карциномой шейки матки и 64 пациенток с плоскоклеточным раком шейки матки и их прогноз за период лечения в одной клинике Asan Medical Center за период с 1996 до 2008 г. На настоящий момент это единственная публикация с достаточным количеством больных в одной клинике. Эффективность лечения оценивалась по критериям RECIST. Средний возраст больных составил 45 лет и в, основном, мелкоклеточная карцинома шейки матки (МКШМ) была выявлена в 75% случаев на ранних стадиях заболевания (I-IIA). Всем больным на ранних стадиях МКШМ была проведена радикальная гистерэктомия. Послеоперационная адъювантная терапия (либо химиотерапия, либо лучевая терапия) чаще использовалась в группе с МКШМ (78,6% по сравнению с 43,5%, $p<0.05$ у больных с плоскоклеточной карциномой шейки матки), тем не менее частота рецидивов была значительно выше в группе с МКШМ (65,2% по сравнению с 4,3%, $p<0.05$ у больных с плоскоклеточной гистологией). Оценивались влияние размера опухоли, глубина инвазии в строму,

лимфоваскулярная инвазия и поражение лимфоузлов на прогноз заболевания. При использовании многофакторного анализа для оценки общей выживаемости, вовлечение параметральной клетчатки и лимфоваскулярная инвазия оказались факторами, влияющими на прогноз больных МКШМ, в то время как поражение лимфоузлов определили прогноз для плоскоклеточной карциномы шейки матки. Общая выживаемость в группе больных с МКШМ составила 30,6 месяцев, которая была значительно короче, чем у пациенток с плоскоклеточной карциномой шейки матки (49,1 месяц, $p < 0.05$). Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость была проанализирована в зависимости от FIGO, и не было значительной разницы между показателями МКШМ и плоскоклеточной карциномы шейки матки при распространенных стадиях заболевания ($p = 0.058$ и $p = 0.71$, соответственно), в то время как значительная разница наблюдалась между группами при ранних стадиях заболевания ($p < 0.05$). Интересно, что результаты 5-летней выживаемости не отличались между ранними и поздними стадиями МКШМ (30,5% при ранних стадиях и 31,3% при поздних стадиях, $p = 0.905$). Низкая выживаемость ранних стадий МКШМ означает, что радикальная гистерэктомия с последующей адъювантной терапией не является достаточно эффективным для данного вида опухолей. Видимо, требуется пересмотреть лечение ранних стадий МКШМ и основным прогностическим фактором считать не размер опухоли при ранних стадиях заболевания, а лимфоваскулярную инвазию и вовлечение параметральной клетчатки. Хирургическое лечение, вероятно, может быть предложено не всем больным с ранними стадиями заболевания, а большому числу пациенток, наверное, следует проводить системную химиотерапию с одновременным облучением. Конечно, разработка прогностических факторов для ранних стадий МКШМ и наилучшего подхода к лечению нуждается в проведении крупномасштабных многоцентровых исследований. При МРЛ, используется профилактическое облучение головного мозга для предотвращения метастазирования в головной мозг. Weed et al. отметил, что у 25% (2/8) пациенток с кажущейся начальной стадией мелкоклеточной карциномы шейки матки отмечаются метастазы в головной мозг и следовательно следует использовать профилактическое облучение головного мозга. Hoskins et al. вначале использовал профилактическое облучение головного мозга, но потом отказался от этого вида лечения, в связи с низким процентом метастазирования мелкоклеточного рака шейки матки в головной мозг. По данным Института M.D. Anderson Cancer метастазы в головной мозг возникали у больных параллельно с метастазами в легкие. В связи с анализом приведенных данных, профилактическое облучение головного мозга при мелкоклеточном раке шейки матки не следует рутинно использовать при ранних стадиях заболевания и КТ головного мозга следует делать только при появлении метастазов в легкие.

Лечение распространенных стадий заболевания или рецидивов

Как докладывал Hoskins et al. комбинированная химиотерапия EP с лучевой терапией может быть использована для распространенных стадий заболеваний. Клиническая стадия заболевания является лишь независимым предиктором выживаемости без прогрессирования и составляет 80% 3-х летней выживаемости без прогрессирования для I/II стадии заболевания и 38% для III/IV стадии. В 28% случаев рецидив заболевания проявляется в виде отдаленных метастазов в легкие и кости и только у 13% больных в виде местного рецидива. Схемы химиотерапии EP или альтернирующие режимы EP/VAC имеют схожую эффективность и используются для лечения МРЛ и, следовательно, могут использоваться и для лечения мелкоклеточного рака шейки матки. В 2003 году Chan предложил алгоритм лечения мелкоклеточного рака шейки матки. Он представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Алгоритм лечения мелкоклеточного рака шейки матки. Но, этот алгоритм был предложен в 2003 г и, вероятно, основываясь на новых данных можно эти рекомендации дополнить.

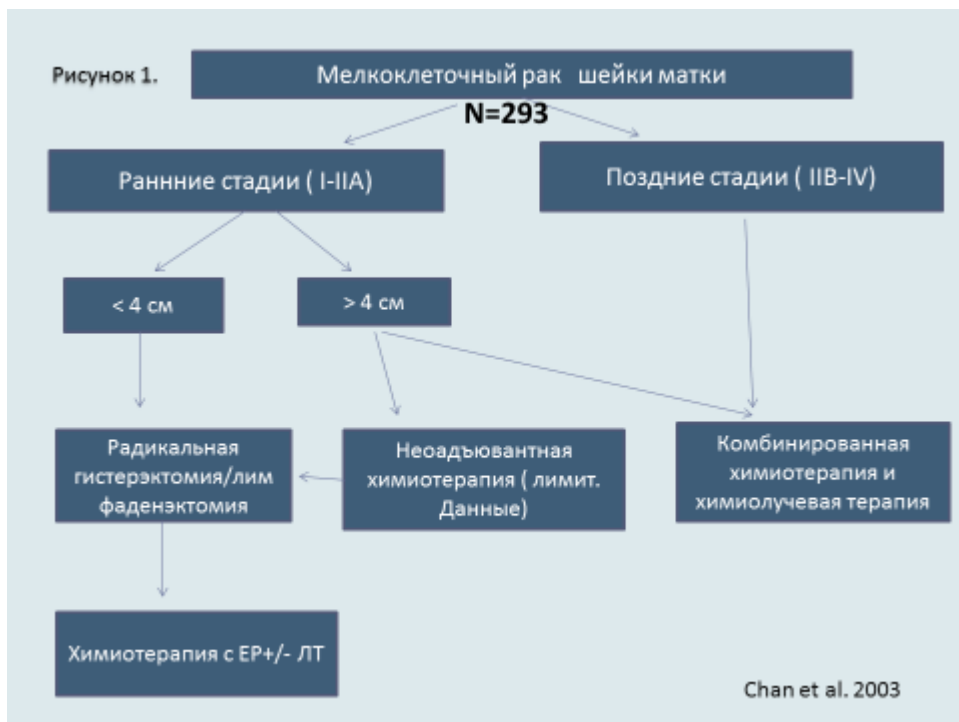


Рисунок 2. Дополненный алгоритм лечения мелкоклеточного рака шейки матки.



Перспективы

В МРЛ идет изучение многих новых препаратов, которые по аналогии можно использовать и для мелкоклеточного рака шейки матки. Химиотерапевтические режимы с темодалом изучаются. Много молекулярных мишеней идентифицированы в NEC и уже в клинических исследованиях изучаются таргетные препараты. Потенциальной таргетной мишенью могут быть CD56, молекулы нейронной адгезии, которые гиперэкспрессируются в нейроэндокринных опухолях. Моноклональное антитело к CD56, связанное с цитостатическим компонентом DM-1 изучается во II фазе исследований. Src киназа и EGFR киназа, экспрессии которых найдены в МРЛ, также являются потенциальными мишенями. Hedgehog путь и VcL-2 представляют другую область исследования.

Мелкоклеточная и крупноклеточная NEC яичников

До недавнего времени, мелкоклеточный рак яичников был сгруппирован с нейроэндокринной карциномой высокой степенью дифференцировки (NET). Гистогенез этих опухолей до сих пор неизвестен. Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома встречается крайне редко и всего на 2011год доложено 35 случаев заболевания. Все эти опухоли часто сочетаются с другими гистологическими подтипами и ассоциируются с плохим прогнозом. Мелкоклеточные карциномы яичников подразделяются на гиперкальцемический тип и легочный тип. Различия этих типов представлены в таблице 2. За все время доложено около 300 случаев заболевания мелкоклеточной карциномой яичников, в основном возникает заболевание у молодых женщин со средним возрастом 23,9 лет. Не имея достаточных данных, лечение этих больных рекомендуют проводить хирургическим вмешательством с химиотерапией платиной и этопозидом.

Таблица 2. Мелкоклеточная карцинома яичников. Легочный и гиперкальцемический типы.

Мелкоклеточная карцинома яичников. Легочный и гиперкальцемический типы		
	Легочный тип	гиперкальцемический
возраст	25-85 лет	14 мес-44 лет
гиперкальциемия	нет	У 2 из 3 больных
% билатерального поражения	45%	1%
Гистологические особенности Фолликулостимулирующие факторы Крупные клетки с достаточной цитоплазмой Ядрышки Ядра Эндометриоидный компонент и Бреннера % муцинозного эпителия	Редко Редко Незаметные Равномерно рассеяны >50% 9%	Типично В 40% Единичные, во всех клетках Слиплившиеся Отсутств. 12%
Наличие виментина	нет	Позитивно в 50%
ДНК определяемый методом проточной цитометрии	Анеуплоидия у 63% б-х	Диплоидия у всех больных

Мелкоклеточная карцинома матки

Также в литературе найдено лимитированное количество описанных случаев заболевания эндометриальной мелкоклеточной карциномой и постановка диагноза, в основном, была основана на как минимум на одном положительном нейроэндокринном маркере. На настоящий момент в литературе описано около 60 случаев выявления мелкоклеточной карциномы эндометрия. Как первичное проявление болезни выявлялось маточное кровотечение или уже отмечались клинические симптомы, связанные с метастазами заболевания. Опухоль может быть смешана с другими гистологическими подтипами. Эти опухоли могут манифестировать с возникновения паранеопластического синдрома в виде ретинопатии, мембранозного гломерулонефрита. Средний возраст возникновения данного заболевания около 60 лет. Пятилетняя выживаемость при 1 стадии заболевания составляет около 79%, а при 2 стадии-33%. Эти пациентки имели плохой прогноз с рецидивом заболевания в течении 2-х первых лет от лечения. Этим больным использовали хирургическое вмешательство с последующей лучевой терапией или химиотерапией EP и гормонотерапией до прогрессирования.

Мелкоклеточная карцинома вульвы

На сегодняшний момент описаны несколько случаев мелкоклеточной карциномы вульвы, и в большинстве своем опухоль представлена карциномой Меркеля, нейроэндокринной карциномой кожи. Оба типа опухоли демонстрируют наличие нейросекреторных гранул и имеют крайне агрессивное течение. Использование хирургического метода лечения с последующей химиотерапией EP и лучевой терапией основано на лечении ограниченного числа больных.

Мелкоклеточная карцинома вагины

Первичная мелкоклеточная карцинома вагины выявляется крайне редко и на настоящий момент известно только 25 случаев заболевания. Средний возраст заболевших составил 59 лет и типичная манифестация заболевания проявилась в виде маточного кровотечения. Для данного заболевания характерна ранняя

диссеминация и около 85% пациенток умирают в течение года от постановки диагноза. Только хирургический метод лечения может быть использован при наличии маленьких размеров опухолевых очагов. В других случаях подход к лечению такой же как и при мелкоклеточной карциноме шейки матки.

Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (NET): типичный и атипичный карциноид

Типичные и атипичные карциноиды развиваются из нервного гребня и имеют ферментативный потенциал. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли как и низкодифференцированные схожи между собой по наличию нейроэндокринных маркеров, таких как хромогранин, синаптофизин и нейроспецифическая енолаза, на основании которых устанавливается диагноз. Опухоли, которые развиваются из нейроэндокринной ткани гинекологического, пищеварительного и мочеполового тракта называются карциноидными опухолями, тогда как опухоли развивающиеся из эндокринной ткани поджелудочной железы известны как эндокринные опухоли поджелудочной железы (ПЕТ). Карциноидные опухоли обычно высокодифференцированные. Для типичного карциноида характерно наличие ядерной атипичности, некрозов и митотический индекс составляет менее 2 (количество фигур митоза 2 и менее в 10 полях зрения при увеличении 400) по мнению одних авторов и менее 5, других авторов. Атипичный карциноид характеризуется более выраженной ядерной атипичностью, большим количеством некрозов и большим митотическим индексом, который составляет от 2-10 (2-10 митозов в 10 полях зрения при увеличении 40) по мнению одних авторов и от 5-10, по мнению других.

Диагностика

Обычный КТ мало чем может помочь в постановке диагноза, т.к при наличии метастазов в печени при NET ткань метастазов ничем не отличается от нормальной ткани печени. А вот трехфазный МРТ может помочь в поставке диагноза. Такой метод как октреотид сканирование широко используется в настоящее время для оценки экспрессии рецепторов к соматостатину и выявляет больных чувствительных к терапии аналогами соматостатина. Пациенты с негативным соматостатин скенированием не подходят для лечения аналогами соматостатина и могут иметь высокую эффективность лечения при использовании химиотерапии.

Биохимический и кардиальный мониторинг

Измерение в крови и в моче маркеров могут помочь в постановке диагноза гормонпродуцирующих опухолей и мониторинговании высокодифференцированных карциноидных опухолей. 5-индолуксусная кислота измеряемая в моче появляется при избытке продукции серотонина. У пациенток с карциноидным синдромом (диарея) при сборе мочи в течение 24 часов отмечается повышение 5-ИУК. Повышение 5-ИУК в моче является высокоспецифичным маркером для карциноидного синдрома, но не высоко чувствительным. Хромогранин А, определяемый в плазме крови более чувствительный маркер чем определение 5-ИУК в моче у пациенток с карциноидным синдромом. Повышение уровня этих маркеров могут наблюдаться при появлении диффузных метастазов, чем при наличии локализованного заболевания или изолированного поражения печени. Часто повышение уровней маркеров ассоциируется с плохим прогнозом. По литературным данным поражение сердца при карциноидном синдроме встречается у 11-66% пациенток и уже при появлении в арсенале лечения карциноидного синдрома аналогов соматостатина, количество больных с поражением сердца снижается. Карциноидное сердце развивается в результате продукции опухолью вазоактивных субстанций. Так как яичниковые вены впадают в нижнюю полую вену или в почечную вену, то поражение сердца обусловлено в основном изменениями правых отделов в отсутствие метастазов в печень. Поэтому большинство клиницистов рекомендуют проводить Эхо-КГ перед началом лечения всем больным с карциноидным сердцем и в случае развития поражения правых отделов сердца возможно проведение хирургического вмешательства по замене клапана.

Карциноид яичников

Первичные карциноидные опухоли яичников составляют менее 5% от всех карциноидных опухолей и менее чем 0,1% от всех злокачественных опухолей яичников. Средний возраст больных при постановке данного диагноза составляет 55 лет (17-83лет). Эти опухоли обычно классифицируются как герминогенные опухоли яичников и подразделяются на 4 категории: 1. Инсулярные 2. Трабекулярные 3. Муцинозные 4. Смешанные. Первичные карциноидные опухоли яичников ведут себя как доброкачественные опухоли. Большинство карциноидов яичников выявляются на ранних стадиях и поражают один яичник. Струмальный карциноид яичников был недавно выделен отдельно и эти пациенты часто имеют активность струмального (похожая с тканью щитовидной железы) компонента (гипотиреоз, вирилизация или гирсутизм). Самым важным является исключить метастатическую природу поражения яичников. Трабекулярный и инсулярный подтипы чаще всего путают с метастазами других опухолей. Учитывая редкость заболевания, следует в первую очередь исключить метастазы опухолей из ЖКТ в яичник, памятуя о том, что яичники при метастатическом их поражении вовлекаются оба, а первичный карциноид яичников поражает один яичник. Rabban et al. обнаружил, что CDX2- часто экспрессируется при гастроинтестинальной опухоли и никогда при первичном карциноиде яичников, что может помочь в дифференцировке первичного карциноида яичников от метастаза опухоли ЖКТ в яичники. Также им было показано, что дополнительно могут помочь в дифференцировке диагноза цитокератины CK20, CK7 и тиреоидный фактор транскрипции TTF-1, которые никогда не выявляются при первичном карциноиде яичников. Большинство первичных карциноидных опухолей яичников можно определить при ультразвуковом исследовании. Заболевание может проявляться в виде болей в животе, запорами, гирсутизмом и появлением опухолевых масс в малом тазу. Запоры и гирсутизм связан с высвобождением опухолью пептида Y Y (PY Y). Пептид Y Y-это гастроинтестинальный пептид, который синтезируется эндокринными клетками дистального отдела кишечника и снижает моторику кишечника. Некоторые из более дифференцированных опухолей могут протекать с карциноидным синдромом. При первой стадии карциноида яичников прогноз более благоприятный, чем при распространенных стадиях, где выживаемость составляет более 90%. Есть описания в литературе об использовании октреотида для лечения этих опухолей. Самые последние рекомендации NCCN не включают карциноиды яичников или NET яичников. В литературе имеется только одна большая публикация по описанию 329 случаев из 273 статей и из 11 стран. Авторы разделили карциноиды на карциноиды ассоциированные с дермоидом (группа А) в которой было 189 больных и карциноиды без него (группа В), состоящая из 140 пациенток. Опухоли в группе В были больше размером (89 мм по сравнению с 45 мм), ассоциировались более высокими цифрами выживаемостью без прогрессирования (22,1% по сравнению с 5,8%), с более частым метастазированием в печень (15% по сравнению с 2,1%), с более частым проявлением карциноидного синдрома (22,9% по сравнению с 13,8%) и худшей 5-летней выживаемости (84% по сравнению с 93,7%). Эти данные нам говорят, что опухоли не продуцирующие дермоид имеют худший прогноз.

Инсулярный карциноид

Это самый часто встречающийся тип карциноида яичников, возникает у женщин в возрасте от 40 до 80 лет. Проявляется в виде появления опухолевых масс в малом тазу и у 40% больных отмечаются проявления карциноидного синдрома. У пациенток с карциноидным синдромом (у трети больных) обычно опухоль больших размеров (более 7 см). Опухоли медленно растущие и 10 летняя выживаемость при начальных стадиях может достигать 100%. При распространенных стадиях заболевания 5-летняя выживаемость составляет 33%.

Трабекулярный карциноид

Это второй из наиболее часто встречающихся карциноидов яичника и возникает у женщин в возрасте от 30 до 70 лет. Обычно они не ассоциируются с карциноидным синдромом, но часто отмечаются запоры, вследствие продукции пептида Y Y. По данным литературы случаев смерти не было доложено.

Муцинозный карциноид

Это редко встречаемый подтип карциноида яичника, и возникает у женщин от 3- до 80 лет. Эти опухоли часто ассоциированы с зрелой тератомой. В случае выявления муцинозного карциноида, учитывая редкость

заболевания и частое путание с метастазами из ЖКТ, аппендэктомия должна быть обязательно включена в план оперативного вмешательства. Общая выживаемость кажется очень хорошей, только у 2 из 15 пациенток по данным Baker et al. возник рецидив заболевания.

Различия в карциноидах яичников представлены в таблице 3.

Таблица 3. Различия в карциноидных опухолях яичников

Различия в карциноидных опухолях яичников				
	Инсулярный	трабекулярный	стромальный	муцинозный
Число случаев	75	30	80	19
Средний возраст	57	45	47	44
Наличие карциноидного синдрома	33%	нет	1 случай	нет
Другие синдромы	нет	Запоры, гипогликемия	Запоры, гипогликемия, гипертириоз, MEN тип A	нет
Симптомы, связанные с активностью стромы	нет	1 случай	4 случая	нет
Поражение одного яичника, %	100%	100%	100%	100%
Контралатеральные опухоли другого типа, обычно дермоидные кисты	17%	22%	10%	нет
Пептидные гормоны	7%	53%	42%	Несколько случаев
Плотность гранул в ядре	Плеоморфные, почковидные	Маленькие, круглые, равномерные	Маленькие, круглые, равномерные	Маленькие, плеоморфные
Стадия 1	100%	100%	98%	88%
Случай смерти	5	1	1	2

Лечение: роль резекции опухоли и локализованные варианты лечения

Если экстраполировать данные от наиболее часто встречаемых опухолей это гастроинтестинальных нейроэндокринных опухолей, то обычное лечение это хирургическое удаление опухоли. А по рекомендациям NCCN целью оперативного вмешательства должен быть радикализм с отсутствием опухолевых клеток в краях резекции. Если диагноз уже известен перед операцией или есть подозрения у клиницистов о данном заболевании, то следует назначать октреотид (100-500 мг каждые 6-12 часов) непосредственно перед операцией и во время резекции опухоли с целью предотвращения карциноидного криза. Карциноидный криз может возникнуть у пациенток с карциноидным синдромом (например, серотонин секретирующие опухоли) и могут проявляться в виде диареи, резких перепадов давления, бронхоспазмом, аритмией, спутанностью сознания и ступором. Это может произойти во время анестезии. И введение октреотида перед анестезией может предотвратить карциноидный криз. Нет четких рекомендаций относительно хирургического лечения карциноидов яичника или NET яичников. В случае карциноида яичников, вероятно возможно проведение операции с сохранением фертильности, т.к. опухоль в основном поражает один яичник и характеризуется хорошим прогнозом. Хирургическое лечение может включать в себя как операции с сохранением фертильности, так и радикальные циторедуктивные операции. Выбор объема будет в основном зависеть от возраста пациенток и от распространенности заболевания. Наиболее распространенными местами метастазирования являются регионарные лимфоузлы, печень, кости и легкие. Большинство карциноидных опухолей демонстрируют тропизм к печени. В случае появления метастазов в печени, согласно рекомендациям NCCN, следует проводить либо резекцию печени, либо радиочастотную абляцию, либо регионарную эмболизацию печени. Метастазы в кости должны быть подвергнуты локальной лучевой терапии с возможным добавлением бифосфонатов.

Роль адьювантной терапии

Нет никаких доказательств преимущества от использования какого-либо адъювантного лечения, будь то гормонотерапия, химиотерапия или лучевая терапия, ни для карциноидов гинекологического тракта, ни для нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, ни для карциноидных опухолей ЖКТ.

Распространенные стадии заболевания и рецидивы опухолей

Большинство режимов, которые следует использовать для лечения распространенных карциноидов яичников, это режимы, рекомендованные для лечения герминогенных опухолей яичников. Есть публикации об использовании лучевой терапии. Однако, трудно оценить эффективность данного лечения для карциноидов яичников в связи с ограниченным числом публикаций и, вероятно, трудно рекомендовать одну стратегию лечения всем больным. NCCN не включает рекомендации для редких опухолей, в которые входят и карциноиды яичников. В рекомендациях NCCN основываясь на подходе к лечению карциноидов ЖКТ, пациентам с распространенными стадиями или с рецидивами, которым не возможно проведение хирургического лечения и нет карциноидного синдрома и симптомов заболевания, рекомендуется наблюдение. А при появлении симптомов заболевания или карциноидного синдрома, либо назначать октреотид или другой аналог соматостатина, либо включать пациентов в клинические исследования. В одной публикации было показано удвоение выживаемости без прогрессирования при использовании октреотида по сравнению с наблюдением у больных с метастатическим карциноидом кишки. Аналоги соматостатина также имеют высокую эффективность при лечении гормон-индуцирующих симптомов NET. Дозы и частота введения аналогов соматостатина может титроваться до полного контроля симптомов карциноида. Аинтерфероны также контролируют гормональные симптомы и приводят к стабилизации заболевания у 70% пациенток с NET, и к объективному ответу у 10% больных. Однако при использовании данного лечения возникают такие виды токсичности как анорексия, потеря веса, слабость. В связи с выраженной токсичностью Аинтерфероны редко используют в практике. Химиопрепараты, которые используются для лечения распространенных или рецидивных карциноидов включают в себя: доксорубицин, 5-фторурацил, дакарбазин, актиномицин-Д, цисплатин, этопозид, и карбоплатин. При использовании всех этих агентов эффективность достигает 2050% по данным литературы. Но все эти исследования ранние и оценка эффекта была формальной, например, объективным эффектом считалось клиническое улучшение или снижение уровня гормонов по сравнению с началом лечения. Вероятно, правдивые цифры объективного ответа не превышают 10-15%.

Перспективы

Наиболее перспективными для лечения карциноидных опухолей являются ингибиторы VEGF и mTOR. В рандомизированном исследовании II фазы при использовании бевацизумаба в лечении карциноидных опухолей ЖКТ был отмечен у 18% больных объективный эффект с медианой времени до прогрессирования 16,5 месяцев. При лечении сунитинибом карциноида ЖКТ и нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы наблюдался 7% и 17% объективный ответ, соответственно, и при использовании сорафениба объективный ответ у больных с этими же нозологиями составил 7% и 11%, соответственно. Побочные эффекты при использовании сорафениба и сунитиниба были более выражены, чем при лечении бевацизумабом. Темсералимус изучался у пациентов с NET и был отмечен 5,5% объективный ответ с медианой времени до прогрессирования 6 месяцев. Другой ингибитор mTOR эверолимус изучался во II фазе исследования и продемонстрировал 8% объективный эффект, при 77% контроле за ростом опухоли и медианой времени до прогрессирования 9 месяцев. Базируясь на данных II фазы, были сгенерированы несколько исследований III фазы. Одно из них исследование RADIANT2, где сравнивали эверолимус с плацебо у 390 пациентов с прогрессирующей карциноидной опухолью. Медиана времени без прогрессирования в группе с эверолимусом составила 16,4 месяца по сравнению с 11,3 месяцами в группе плацебо. Однако выживаемость без прогрессирования еще не достигла медианы по данным центральной оценки. В настоящее время проводится другое исследование по сравнению октреотида с бевацизумабом и октреотида с интерфероном-A2b у 283 больных с прогрессирующей карциноидной опухолью. Данные по лечению карциноидных опухолей накапливаются. Учитывая крайне редкую встречаемость карциноидных опухолей яичников, вероятно, можно данные о лечении других карциноидных опухолей экстраполировать на карциноиды яичников.

Заключение и рекомендации

Вопросы

1. Учитывая высокие темпы метастазирования, не до конца ясна роль хирургического вмешательства при мелкоклеточной карциноме шейки матки? Но гистерэктомия необходима для диагностики мелкоклеточной карциномы шейки матки, т.к биопсии недостаточно для постановки диагноза или диагноз можно установить ошибочный? Вероятно, гистерэктомия должна быть обязательным компонентом в плане комплексного лечения на ранних стадиях заболевания. Адьювантная химиотерапия этопозидом и цисплатином является обязательным компонентом, учитывая быстрое появление отдаленных метастазов.
2. Какое инструментальное исследование является наиболее подходящим для оценки и наблюдения за нейроэндокринными опухолями? Для опухолей низкодифференцированных (мелкоклеточные и крупноклеточные) шейки матки проведение КТ или ПЭТ/КТ наиболее предпочтительно. Исследование головного мозга не требуется, если только нет неврологической симптоматики или метастазов в легкие. Для опухолей высокодифференцированных (типичный и атипичный карциноид) стандартом является октреотид сканирование, для выявления рецепторов к соматостатину. При выявлении этих рецепторов, показана терапия аналогами соматостатина, а при их отсутствии показана химиотерапия. Также можно использовать КТ или трехфазное КТ или МРТ.
3. Как мы можем оптимизировать лечение? Комбинация этопозида с цисплатином рекомендуется для нейроэндокринных карцином шейки матки, как больным с полной хирургической резекцией, так и в комплексе с лучевой терапией.
4. Какие уроки мы можем извлечь из мелкоклеточного рака легких? Можно провести несколько параллелей между гистологией и клиническим течением первичной нейроэндокринной опухолью легких и первичной низкодифференцированной нейроэндокринной карциномой гинекологического тракта. Осознание этих сходств, а также проводимые текущие исследования помогут помочь в лечении больных с нейроэндокринными опухолями гинекологического тракта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ginger J. Gardner et al. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology clinical document. Gynecologic Oncology 121 (2011) 190-198
2. Андреева Ю. Ю., Франк Г. А. Опухоли шейки матки. Руководство для врачей. 2012
3. Tangjitgamol. S et al. Expression of HER-2, EGFR, VEGF, cyclooxygenase-2, estrogen receptor, and progesterone receptor in small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of uterine cervix. International Journal of Gynecological Cancer. V 18. N 6. 2012
4. Lee SW, Nam JH, Kim DY, Kim JH, Kim KR, Kim YM, Kim YT. Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective matched case-control study. Int J Gynecol Cancer. 2012 Apr;20(3):411-6.

5. Tsuji T, Togami S, Shintomo N, Fukamachi N, Douchi T, Taguchi S .Ovarian large cell neuroendocrine carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Aug;34(4 Pt 2):726-30.
6. Ohira S, Itoh K, Shiozawa T, Horiuchi A, Ono K, Takeuchi H, Hosoda W, Konishi I.Ovarian non-small cell neuroendocrine carcinoma with paraneoplastic parathyroid hormone-related hypercalcemia. *Int J Gynecol Pathol.* 2004 Oct;23(4):393-7
7. John H. Eichhorn, MD, and Robert H. Young, MD. Neuroendocrine Tumors of the Genital Tract. *Pathology Patterns Reviews. Am. J Clin. Pathol.* 2001;115 (Suppl 1):S94S112
8. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Lim P, Aquino-Parsons C,Wong F, et al. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J Clin. Oncol.* 2003;21:3495–501.
9. Videtic GM, Stitt LW, Dar AR, Kocha WI, Tomiak AT, Truong PT, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol* 2003;21:1544–9.
10. Chan JK, Loizzi V, Burger RA, Rutgers J, Monk BJ. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 2003;97:568–74.
11. Chang TC, Lai CH, Tseng CJ, Hsueh S, Huang KG, Chou HH. Prognostic factors in surgically treated small cell cervical carcinoma followed by adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1998;83:712–8.
12. Zivanovic O, Leitao Jr MM, Park KJ, Zhao H, Diaz JP, Konner J, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2009;112:590–3.
13. Lee JM, Lee KB, Nam JH, Ryu SY, Bae DS, Park JT, et al. Prognostic factors in FIGO stage IB–IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: results of a multi-center retrospective Korean study. *Ann Oncol* 2008;19:321–6.
14. Sevin BU, Method MW, Nadji M, Lu Y, Averette HA. Efficacy of radical hysterectomy as treatment for patients with small cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1996;77:1489–93.
15. Weed Jr JC, Graff AT, Shoup B, Tawfik O. Small cell undifferentiated (neuroendocrine) carcinoma of the uterine cervix. *J Am Coll Surg* 2003;197:44–51.
16. Matsuda K, Maehama T, Kanazawa K. Strumal carcinoid tumor of the ovary: a case exhibiting severe constipation associated with PYY. *Gynecol Oncol* 2002;87:143–5.
17. Baker PM, Oliva E, Young RH, Talerma A, Scully RE. Ovarian mucinous carcinoids including some with a carcinomatous component: a report of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:557–68.
18. Bige O. et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium and laparoscopic staging: a clinicopathologic study of a case and a brief review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2008 Jul-Aug;18(4):838-43. Epub 2007 Sep 14.
19. Rabban JT, Lerwill MF et al. Primary ovarian carcinoid tumors may express CDX-2: a potential pitfall in distinction from metastatic intestinal carcinoid tumors involving the ovary. *Int J Gynecol Pathol.* 2009. Jan;28(1):41-8.
20. Djurović M, Damjanović S et al. Primary carcinoid of the ovary. *Vojnosanit Pregl.* 2011. Mar;68(3):274-6