

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

С.В. Хохлова

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Нейроэндокринные опухоли женских половых органов крайне редко встречаются и разнородны, что создает трудности как для морфологов в постановке точного диагноза, так и для клиницистов в выборе наиболее эффективного лечения. На современном этапе к лечению этой группы больных подходят по аналогии к лечению нейроэндокринных опухолей других локализаций.

Ключевые слова: нейроэндокринные карциномы, карциноиды яичников и шейки матки.

NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE GYNECOLOGIC TRACT

S.V. Khokhlova

Federal Budgetary Institute «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract are rare and pose both significant clinical challenge in the choice of effective treatment and diagnostic challenge for morphologists because of the tumor heterogeneity and lack of standardized guidelines for treatment. At present stage the approach applied to the treatment of this category of patients is analogous to the treatment of neuroendocrine tumors of different localizations.

Key words: neuroendocrine carcinomas, ovarian carcinoids, cervical carcinoid tumors.

Нейроэндокринные новообразования (НЭО) женских половых органов представляют редкую разнородную группу заболеваний, которые составляют лишь 2% от всех гинекологических злокачественных новообразований. Обязательный признак этой опухоли — содержание в ней нейроэндокринных маркеров (синаптофизин, хромогранин, нейронспецифическая энолаза (NSE)). Прогноз зависит от гистологического подтипа и органа поражения. Высокодифференцированные опухоли (карциноиды яичников, типичный и атипичный карциноиды шейки матки) морфологически и клинически отличаются от низкодифференцированных опухолей G3 (мелкоклеточный и крупноклеточный). НЭО стадифицируются по FIGO. Предоперационный диагноз не всегда точен и обычно ставится ретроспективно после получения результатов гистопатологического исследования первичной опухоли [1].

Данные по НЭО гинекологической системы крайне скудны и представлены, в основном, описаниями серий клинических наблюдений либо ретроспективными исследованиями «случай-контроль». Отсутствие больших рандомизированных исследований делает трудным выбор наиболее эффективного варианта лечения. Вероятно, лучшее понима-

ние биологии нейроэндокринных опухолей, особенно молекулярной генетики, в будущем поможет определить оптимальные стратегии лечения опухолей этой категории.

Ни одного случая карциноидных опухолей влагалища и вульвы в литературе не описано.

С позиций особенностей течения заболевания и терапии все НЭО подразделяются на низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC-мелкоклеточные и крупноклеточные) и высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (NET- типичные и атипичные карциноиды шейки матки и карциноиды яичников).

Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC) (мелкоклеточные и крупноклеточные)

NEC шейки матки

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

- 1) мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома;
- 2) крупноклеточная нейроэндокринная карцинома;

- 3) типичная карциноидная опухоль;
- 4) атипичная карциноидная опухоль.

Каждая из четырех гистологических категорий НЭО может ассоциироваться как с преинвазивным и инвазивным плоскоклеточным раком шейки матки, так и с аденокарциномой этой локализации. Если нейроэндокринный компонент представлен изолированными опухолевыми клетками и занимает более 10% от общей массы опухоли по одним данным, или более 30% по другим, то нейроэндокринный компонент должен быть основной характеристикой в гистологической классификации, так как она и будет определять клиническое течение заболевания. И наоборот, если нейроэндокринные клетки составляют менее 10% или менее 30% в структуре опухоли, то в таком случае диагноз ставится плоскоклеточной или железистой карциноме с нейроэндокринной дифференцировкой. В этом случае определяющим фактором, влияющим на клиническое течение и эффект проводимой терапии, является плоскоклеточная или железистая структура опухоли.

**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 митозов в 10 полях зрения), наличием обширных некрозов, лимфоваскулярной инвазией и ассоциированы с HPV18. Эти опухоли морфологически схожи с такими же опухолями легких. Мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы шейки матки отличаются крайне агрессивным течением и прогнозом заболевания намного худшим, чем даже у больных той же стадии низкодифференцированного плоскоклеточного рака шейки матки.

Часто другие опухоли (базалоидная плоскоклеточная карцинома, эмбриональная рабдомиосаркома, лимфома и недифференцированная карцинома) могут мимикрировать под мелкоклеточные нейроэндокринные опухоли. Чтобы их дифференцировать, следует использовать иммуногистохимический (ИГХ) анализ, при котором практически во всех опухолях выявляется общий кератин. Около 50% опухолей, кроме синаптофизина, могут экспрессировать другие эндокринные маркеры (хромогранин, серотонин, соматостатин). Практически все мелкоклеточные карциномы экспрессируют NS, а также CD 56.

**Крупноклеточные
нейроэндокринные карциномы**

Крупноклеточные нейроэндокринные карциномы также имеют высокую митотическую активность, митотический индекс составляет более 9–10 митозов в 10 полях зрения, обширные некрозы, инвазию в лимфатические и кровеносные сосуды и отличаются агрессивным течением. Основное отличие от мелкоклеточной карциномы — в низком митотическом индексе. При иммуногистохимическом исследовании опухоль может экспрессировать любые нейроэндокринные маркеры, но наиболее часто хромогранин [2].

Диагностика

В последние годы отмечается рост числа заболевших, который, вероятно, связан с лучшей морфологической диагностикой. Средний возраст больных, у которых обнаруживается низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы шейки матки, приходится на пятую декаду. Обычно заболевание манифестирует вагинальными кровотечениями, обильным отделяемым опухолевыми массами. 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

Таблица 1

**Классификация нейроэндокринных
гинекологических опухолей**

	Типы опухолей
Яичники	Инсулярная карциноидная опухоль Трабекулярная карциноидная опухоль Струмальная карциноидная опухоль Муцинозная карциноидная опухоль Мелкоклеточная карцинома легочного типа
Маточная труба	Карциноидная опухоль Мелкоклеточная карцинома
Шейка матки	Мелкоклеточная карцинома Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома Атипичная карциноидная опухоль Типичная карциноидная опухоль
Тело матки	Мелкоклеточная карцинома
Вагина	Мелкоклеточная карцинома
Вульва	Мелкоклеточная карцинома Бартолиевых желез Карцинома Меркеля

синдроме, паратгормона — в гиперкальциемии и миастении, вазопрессина — в синдроме SIADH. Диагноз может быть поставлен на основании биопсии шейки матки, однако можно получить ошибочный диагноз низкодифференцированной карциномы, а нейроэндокринный компонент часто выявляется позже только при гистерэктомии.

NEC шейки матки отличаются крайне агрессивным течением и высоким процентом ранних рецидивов заболевания. Например, в своей работе Hoskins et al. при анализе IB стадии заболевания и при размере опухоли менее 3 см показал, что в 40% наблюдений у данных больных были обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах, а в 60% наблюдений на момент постановки диагноза уже были инвазия опухоли в лимфатические и кровеносные сосуды. При 14-летнем ретроспективном наблюдении за пациентками с NEC шейки матки Hoskins et al. отметили частое поражение костей и надключичных лимфоузлов [8].

Лечение

Данных по лечению NEC шейки матки очень мало, поэтому к терапии мелкоклеточной и крупноклеточной карциномы шейки матки подходят как к лечению мелкоклеточного рака легких. Справедливость этого подхода подтверждают несколько исследований об увеличении выживаемости больных при лечении либо монотерапией платиной, либо препаратами платины с этопозидом. При мелкоклеточном раке легких прогноз заболевания зависит от стадии процесса. Оперативное вмешательство применяется либо только для установления 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 лучевой терапии параллельно следует использовать химиотерапию этопозидом с цисплатином. Для лечения распространенных стадий заболеваний и метастатического процесса химиотерапией выбора остаются комбинации с препаратами платины. Первичный ответ на терапию может достигать 50–79%, но, к сожалению, несмотря на первичный эффект, в дальнейшем заболевание достаточно быстро прогрессирует. 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, курение определяли плохой прогноз для мелкоклеточной карциномы шейки матки. В одном исследовании при анализе выживаемости пациенток было отмечено, что несколько лучшие отдаленные результаты были зарегистрированы у пациенток с размером первичной опухоли менее 4 см без метастатического поражения лимфоузлов. По аналогии с мелкоклеточным раком легких Videtic G.M. et al. обнаружил, что курение стало достоверно плохим прогностическим фактором и для NEC шейки матки [9]. Сегодня известен только один ретроспективный анализ результатов лечения 293 больных мелкоклеточной карциномой шейки матки [10]. Медиана выживаемости больных составила 23 месяца. Мультивариантный анализ показал, что распространенные стадии по FIGO (сравнивали Pб–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 лимфатических узлах ($p < 0.001$), инвазия в строму ($p=0.022$) были плохими прогностическими факторами выживаемости, что, конечно, вполне объяснимо. Повышенная концентрация хроматограминина-A при ранних стадиях заболевания ($p=0.034$) стала плохим прогностическим признаком. При исследовании экспрессии p53, HER2 у 16 больных с мелкоклеточной карциномой шейки матки, потеря белка p53 была отмечена у восьми больных, семь из которых умерли с медианой выживаемостью 20 месяцев [3].

Лечение ранних стадий заболеваний

Хирургическое вмешательство должно быть обязательным компонентом при ранних стадиях заболевания и включает в себя радикальную гистерэктомию с регионарной лимфаденэктомией. Большинство исследователей докладывали о высоких показателях выживаемости только для тех пациенток, которым было проведено хирургическое вмешательство в комплексном лечении с применением адъювантной химиотерапии. Что касается химиолучевого лечения, то проспективных исследований, сравнивающих этот подход с только хирургическим лечением, проведено не было. Для больных с распространенными стадиями заболевания и для пациенток, которым оперативное

вмешательство невозможно провести из-за противопоказаний, можно рекомендовать химиолучевое лечение. Пациентки с пораженными лимфоузлами 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 комбинацией препаратов EP у больных мелкоклеточной карциномой шейки матки IA-IVB стадиями заболевания. Рецидивы заболевания проявлялись в виде отдаленных метастазов в 28% наблюдений [8].

У пациенток с ранними стадиями процесса и радикально удаленными опухолями следует использовать адъювантную химиотерапию. Chang et al. докладывали о 68% больных, переживших пять лет, получавших в качестве адъювантной химиотерапии альтернирующий режим VAC/EP по сравнению с 33% у больных, которые получали цисплатин, адриамицин и блеомицин (PVB) ($p=0,0078$) [11]. Адъювантная химиотерапия давала преимущества пациенткам как без поражения лимфоузлов, так и с их поражением, в то время как лучевая терапия в качестве адъювантного лечения не улучшала результаты терапии.

Преимущество использования адъювантной химиотерапии также показали в своем исследовании Zivanovic et al. [12]. При ранних стадиях заболевания трехлетняя 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. показали наличие полного эффекта у шести из семи пациенток, которые получали VAC/EP перед гистерэктомией, однако при гистологическом исследовании опухоль была найдена в удаленных тканях всех больных [11]. Три курса химиотерапии были даны до операции и три 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 шести больных с неоадъювантной химиотерапией, но малое количество наблюдений не дало автору право сделать окончательный вывод. [13].

Sevin et al. изучали адъювантную лучевую терапию у 12 больных с позитивными лимфоузлами или с наличием клеток рака в краях резекции [14]. Четверо из пяти больных умерли от прогрессирования заболевания. Из всех больных только пациентки с минимальным размером первичной опухоли были живы на момент сообщения. В этих ретроспективных исследованиях эффективность адъювантной лучевой терапии с химиотерапией не сравнивалась.

Среди 23 пациенток, описанных Chang et al., адъювантная лучевая терапия не улучшила результаты общей выживаемости [11]. По данным Lee et al., пятилетняя выживаемость больных, получивших адъювантную лучевую терапию, составила 40,2%, в то время как данный показатель у больных, не получивших этот метод лечения, составил 53,9% ($p=0,09$) [13].

В другой статье Lee et al. провел ретроспективный сравнительный анализ клинических, патоморфологических характеристик 32 больных с мелкоклеточной нейроэндокринной карциномой шейки матки и 64 пациенток с плоскоклеточным раком шейки матки за период лечения с 1996 до 2008 г. в клинике Asan Medical Center [4]. 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, мелкоклеточная карцинома шейки матки (МКШМ) на ранних стадиях заболевания (I-IIA) была диагностирована в 75% наблюдений. Всем больным 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), но несмотря на это, частота рецидивов была значительно выше в группе с МКШМ (65,2% по сравнению с 4,3%, $p<0,05$ у больных с плоскоклеточной формой опухоли). Оценивались влияние размера опухоли, глубина инвазии в строму, лимфоваскулярная инвазия и поражение лимфоузлов на прогноз заболевания.

При многофакторном анализе в оценке общей выживаемости оказалось, что для больных МКШМ значительно влияет на прогноз заболевания вовлечение параметральной клетчатки и лимфоваскулярная инвазия, в то время как для больных с плоскоклеточной карциномой шейки матки этим фактором было поражение лимфоузлов. Общая выживаемость

в группе больных с МКШМ составила 30,6 месяца, что было значительно хуже, чем у пациенток с плоскоклеточной карциномой шейки матки (49,1 мес. $p < 0.05$). При анализе общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных с распространенными стадиями заболевания значительной разницы между показателями МКШМ и плоскоклеточной карциномы шейки матки отмечено не было ($p = 0,058$ и $p = 0,71$ соответственно), причем результаты пятилетней 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 адьювантной терапией не является достаточно эффективным методом воздействия для данного вида опухолей. Видимо, требуется пересмотреть лечение ранних стадий МКШМ и основным прогностическим фактором считать не размер опухоли, а лимфоваскулярную инвазию и вовлечение параметральной клетчатки. Конечно, разработка прогностических факторов для ранних стадий МКШМ и наилучшего подхода к лечению нуждается в крупномасштабных многоцентровых исследованиях.

При МРЛ используется профилактическое облучение головного мозга для предотвращения метастазирования в головной мозг. Weed et. al. утверждают, что у 25% (2/8) пациенток с кажущейся начальной стадией мелкоклеточной карциномы шейки матки отмечаются метастазы в головном мозге и, следовательно, следует использовать профилактическое облучение головного мозга [15]. С другой стороны, Hoskins также предпринимал попытки профилактического облучения головного мозга, но потом отказался от такой тактики, убедившись в низком проценте метастазирования мелкоклеточного рака шейки матки в головной мозг [8]. По данным M.D. Anderson Cancer, метастазы в головном мозге возникали у больных параллельно с метастазами в легких. В связи с анализом приведенных данных, профилактическое облучение головного мозга, вероятно, не следует рутинно производить при ранних стадиях заболевания, а КТ-исследование головного мозга следует делать только при появлении метастазов в легких.

Лечение распространенных стадий заболевания или рецидивов

Как докладывал Hoskins et al., комбинированная химиотерапия EP с лучевой терапией может быть

применена больным с распространенными формами процесса. Клиническая стадия заболевания — лишь независимый предиктор выживаемости до прогрессирования и составляет 80% трехлетней выживаемости без прогрессирования для I/II стадии заболевания и 38% для III/IV стадии [8]. У 28% пациенток рецидив заболевания проявляется в виде отдаленных метастазов в легких и костях 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 также при лечении больных мелкоклеточной карциномой шейки матки.

Перспективы терапии

В настоящее время изучаются многие новые препараты в терапии МРЛ, которые по аналогии можно будет использовать при лечении больных мелкоклеточной карциномой шейки матки. В NEC других локализаций идентифицировано достаточно большое количество молекулярных мишеней, начато изучение эффективности в клинике некоторых таргетных препаратов. Подвергнута проверке активность химиотерапевтических режимов с использованием темодала. Потенциальной таргетной мишенью также могут служить CD56, молекулы нейронной адгезии, которые гиперэкспрессируются в нейроэндокринных опухолях. Во II фазе исследований изучаются моноклональные антитела к CD56, связанного с цитостатическим компонентом DM-1. Опять-таки по аналогии с МРЛ, потенциальными мишенями для лечения МКРШМ также являются Src-киназа и EGFR-киназа [1].

Мелкоклеточная и крупноклеточная NEC яичников

Гистогенез этих опухолей до сих пор практически неизвестен. Эти опухоли часто сочетаются с другими гистологическими подтипами и ассоциируются с плохим прогнозом. Мелкоклеточные карциномы яичников подразделяются на гиперкальцемический и легочный типы [7]. Легочный тип к нейроэндокринным карциномам не относится. Различия этих типов представлены в таблице 2.

За все время доложено около 300 случаев заболевания мелкоклеточной карциномой яичников, возникающей у молодых женщин в среднем в возрасте 23,9 лет. Не имея достаточных данных, лечение этих больных рекомендуют проводить хирургическим вмешательством с химиотерапией платиной

и этопозидом также по аналогии с МРЛ. Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома встречается крайне редко, и к 2011 году описано всего 35 случаев заболевания [1, 5].

Мелкоклеточная карцинома матки

В литературе опубликованы данные сравнительно небольшого количества наблюдений эндометриальной мелкоклеточной карциномы. Диагноз был установлен на основании использования как минимум одного нейроэндокринного маркера. В литературе описано около 60 случаев выявления мелкоклеточной карциномы эндометрия. Первым проявлением заболевания чаще бывает маточное кровотечение. Эти опухоли могут манифестировать паранеопластическими синдромами — ретинопатиями и мембранозным гломерулонефритом. Средний возраст возникновения заболевания — около 60 лет. Несмотря на комплексную терапию, включающую хирургическое, лекарственное (EP) и гормональное лечение, пятилетняя выживаемость при первой стадии заболевания не превышала 79%, а при II стадии всего 33% [18].

Мелкоклеточная карцинома вульвы

Описано несколько случаев мелкоклеточной карциномы вульвы, и в большинстве своем опухоль представлена карциномой Меркеля и нейроэндокринной карциномой кожи. Оба типа опухоли демонстрируют наличие нейросекреторных гранул и имеют крайне агрессивное течение. Приме-

нение хирургического метода лечения с последующей химиотерапией EP и лучевой терапией основано на лечении ограниченного числа больных [1].

Мелкоклеточная карцинома влагалища

Первичная мелкоклеточная карцинома влагалища выявляется крайне редко, известно только 25 случаев заболевания. Средний возраст заболевших — 59 лет; типичная манифестация заболевания проявилась в виде кровотечения. Для этого заболевания характерна ранняя диссеминация, около 85% пациенток умирают в течение первого года после установления диагноза. Только хирургический метод лечения может быть применен при наличии маленьких размеров опухолевых очагов. В других случаях подход к лечению такой же, как и при мелкоклеточной карциноме шейки матки [1].

Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (NET): типичный и атипичный карциноид шейки матки и карциноиды яичников

Типичный и атипичный карциноид шейки матки

Эти опухоли развиваются из нервного гребня и имеют ферментативный потенциал. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли, как и низкодифференцированные, схожи между собой по наличию нейроэндокринных маркеров,

Таблица 2

Мелкоклеточная карцинома яичников. Легочный и гиперкальцемический типы

	Легочный тип	Гиперкальцемический
Возраст	25–85 лет	14 мес — 45 лет
Гиперкальциемия	нет	У 2 из 3 больных
% билатерального поражения	45%	1%
Морфологические особенности: Крупные клетки с достаточной цитоплазмой Ядрышки	Редко Незаметные	В 40% Единичные, во всех клетках
Ядра	Равномерно рассеяны	Слипшиеся
Эндометриоидный компонент, опухоли Бреннера, муцинозного эпителия (%)	>50% 9%	Отсутствует. 12%
Наличие виментина Фолликулостимулирующие факторы	Нет Редко	Позитивно в 50% Типично
ДНК, определяемый методом проточной цитометрии	Анеуплоидия у 63% б-х	Диплоидия у всех больных

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 (ПЭТ). Карциноидные опухоли обычно высокодифференцированные и характеризуются доброкачественным течением. Для типичного карциноида характерно наличие ядерной атипичности, некрозов. Митотический индекс обычно не выше 2–5 митозов в 10 полях зрения. Атипичный карциноид характеризуется более выраженной ядерной атипичностью, большим количеством некрозов и высоким митотическим индексом — 5–10 митозов в 10 полях зрения [2].

Диагностика

Стандартная КТ мало чем может помочь в диагностике, так как, например, при наличии метастазов в печени при NET ткань метастазов ничем не отличается от нормальной ткани печени. Для уточнения диагноза более информативным оказался трехфазный МРТ. Такой метод, как октреотид сканирование широко используется для оценки экспрессии рецепторов к соматостатину и выявляет больных, чувствительных к терапии аналогами соматостатина. Однако опухоли пациенток с «негативным» соматостатин сканированием резистентны к аналогам соматостатина, но и в этом случае отмечается высокая эффективность при использовании химиотерапии.

Биохимический и кардиальный мониторинг

Исследование крови и мочи больных на содержание некоторых маркеров может значительно помочь в установлении точного диагноза гормонопродуцирующих опухолей и мониторинговании высокодифференцированных карциноидных опухолей. Измеряемая в моче 5-индолуксусная кислота (5-ИУК) появляется при избыточной секреции серотонина. У пациенток с карциноидным синдромом, проявляющимся диареей, отмечается повышение 5-ИУК в суточной моче. Повышение концентрации этого маркера в моче является высокоспецифичным маркером для карциноидного синдрома, но чувствительность его невысока. Содержание хромогранин-А в плазме крови считается более чувствительным показателем, чем определение 5-ИУК в моче. Повышение уровней маркеров обычно ассоциируется с плохим прогнозом.

По данным литературы, при карциноидном синдроме в результате продукции опухолью вазоактивных субстанций у 11–66% пациенток развивается сердечная патология. Поэтому большинство клиницистов перед началом лечения всем больным с карциноидным синдромом рекомендуют проводить Эхо-КГ и при необходимости назначают аналог соматостатина [1,7].

Карциноиды 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 составляет 55 лет (17–83 лет). Эти опухоли обычно классифицируются как герминогенные опухоли яичников и подразделяются на четыре категории:

1. Инсулярные.
2. Трабекулярные.
3. Муцинозные.
4. Струмальные.

Первичные карциноидные опухоли яичников обычно имеют доброкачественный характер. Большинство карциноидов яичников выявляются на ранних стадиях и поражают один яичник. Струмальный карциноид был недавно выделен как отдельная нозологическая форма, у этих пациенток часто развивается гипотиреоз, вирилизация или гирсутизм. Правда, при этом необходимо исключить метастатическую природу поражения яичников.

Трабекулярный и инсулярный подтипы чаще всего принимают за метастазы других опухолей. При метастатическом поражении чаще всего вовлекаются оба яичника, а первичный карциноид поражает только один яичник [5]. Rabban et al. обнаружил, что CDX2 часто экспрессируется при гастроинтестинальной опухоли, но никогда при первичном карциноиде яичников, что может помочь в дифференциальной диагностике первичного карциноида яичников и метастазов опухолей из органов ЖКТ [19]. Также автором было показано, что дополнительно в уточнении диагноза могут помочь цитokerатины СК20, СК7 и тиреоидный фактор транскрипции TTF-1, которые никогда не выявляются при первичном карциноиде яичников [6].

Большинство первичных карциноидных опухолей яичников можно определить при ультразвуковом исследовании. Заболевание может манифестировать болями в животе, запорами, гирсутизмом и появлением опухоли в малом тазу. Запоры

и гирсутизм связаны с высвобождением опухолью пептида YY (PYY) [16]. Пептид YY — это гастроинтестинальный пептид, который синтезируется эндокринными клетками дистального отдела кишечника и снижает его моторику. Некоторые из более дифференцированных опухолей могут протекать с карциноидным синдромом. При первой стадии карциноида яичников прогноз более благоприятный (пятилетняя выживаемость составляет более 90%), чем при распространенных стадиях. Самые последние рекомендации NCCN не включают карциноиды яичников или NET яичников. В литературе есть только одна большая публикация по описанию 329 случаев из 273 статей из 11 стран. Авторы разделили карциноиды на две группы. Группа А включала 189 больных карциноидом, ассоциированным с дермоидом. Группа В включала 140 больных карциноидом, где ассоциация с дермоидом прослежена не была. У пациенток группы В опухоли были больше размером (89 мм по сравнению с 45 мм), отмечалось более частое метастазирование в печень (15% по сравнению с 2,1%), более частое проявление карциноидного синдрома (22,9% по сравнению с 13,8%) и более низкая пятилетняя выживаемость (84% по сравнению с 93,7%). В литературе есть описания использования октреотида для лечения этих опухолей [20].

Инсулярный карциноид

Это самый часто встречающийся тип карциноида яичников, возникает у женщин в возрасте от 40 до 80 лет. У больных при обследовании диагностируется опухоль малого таза, у 1/3 пациенток отмечается карциноидный синдром: приливы, которые всегда принимаются в менопаузе за естественное состояние, поносы, стеноз легочных артерий, гиперинсулинемическая гипогликемия. Типично повышение уровня 5-гидроксииндоловой кислоты в моче, повышение кальцитонина в крови. Опухоли растут медленно, десятилетняя выживаемость при начальных стадиях может достигать 100%. При распространенных стадиях заболевания пятилетняя выживаемость составляет 33%.

Трабекулярный карциноид

Это второй по частоте встречаемости карциноид яичника. Возникает у женщин в возрасте от 30 до 70 лет. Обычно не ассоциируется с карциноидным синдромом, но часто отмечаются запоры вследствие продукции пептида YY.

Муцинозный карциноид

Это редко встречаемый подтип карциноида яичника, заболевание может возникнуть как у детей трехлетнего возраста, так и у женщин 80 лет. По данным Baker et al., из 15 наблюдавшихся пациенток

Таблица 3

Сравнительные характеристики карциноидов яичников

	Инсулярный	Трабекулярный	Струмальный	Муцинозный
Число наблюдений	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, гипертириозидизм, MEN тип А	нет
Сипмтомы, связанные с активностью стромы	нет	1 случай	4 случая	нет
Поражение одного яичника,(%)	100%	100%	100%	100%
Контралатеральные опухоли другого морфологического строения, 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 I	100%	100%	98%	88%
Случаи смерти	5	1	1	2

только у двух возникли рецидивы заболевания [17]. Учитывая, что эту опухоль трудно дифференцировать от метастатических поражений из органов ЖКТ, наряду со стандартным объемом хирургического вмешательства в обязательном порядке должна выполняться аппендэктомия.

Лечение высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей: роль резекции опухоли и локализованные варианты лечения

Учитывая, что нейроэндокринные опухоли — редкая патология, к лечению подходят по аналогии с лечением наиболее часто встречаемых гастроинтестинальных опухолей, т.е. основным методом лечения является хирургический. По рекомендациям NCCN, обязательным условием оперативного вмешательства должен быть его радикализм, подразумевающий отсутствие опухолевых клеток в краях резекции. Если диагноз уже известен до операции или появилось подозрение на подобное заболевание, то непосредственно перед началом операции и во время резекции опухоли следует назначать октреотид (100–500 мг каждые 6–12 часов) для предотвращения карциноидного криза. Карциноидный криз может возникнуть у пациенток с карциноидным синдромом (например, серотонин секретирующие опухоли) и может проявляться в виде диареи, резких перепадов давления, бронхоспазма, аритмии, спутанности сознания и ступора. Это может произойти во время анестезии. Нет четких рекомендаций относительно хирургического лечения карциноидов яичника. Вероятно, можно проводить операции с сохранением фертильности, так как опухоль в основном поражает один яичник и предполагает благоприятный прогноз. В любом случае выбор объема оперативного вмешательства зависит от возраста пациентки и от распространенности заболевания.

Наиболее часто при карциноиде яичника метастазами поражаются регионарные лимфоузлы, печень, кости и легкие. При выявлении метастазов в печени, согласно рекомендациям NCCN, следует проводить либо резекцию печени, либо радиочастотную абляцию, либо регионарную эмболизацию печени. Метастазы в костях должны быть подвергнуты локальной лучевой терапии с возможным добавлением бифосфонатов.

Роль адъювантной терапии

Преимущества использования адъювантного лечения, будь то гормоно-, химио- или лучевая терапия, для карциноидов любой локализации на сегодняшний день не доказаны.

Распространенные стадии заболевания и рецидивы опухолей

Большинство режимов, которые следует использовать для лечения распространенных карциноидов яичников, это режимы, рекомендованные для лечения герминогенных опухолей. Есть публикации об успешном применении лучевой терапии, однако трудно оценить эффективность данного вида лечения для карциноидов яичников в связи с ограниченным числом публикаций. NCCN не включает рекомендации для редких опухолей, к которым относятся и карциноиды яичников. В рекомендациях NCCN, основываясь на подходе к лечению карциноидов ЖКТ, пациентам с распространенными стадиями или с рецидивами, для которых невозможно хирургическое лечение и нет карциноидного синдрома и симптомов заболевания, рекомендуется наблюдение. При появлении симптомов заболевания или карциноидного синдрома назначают либо октреотид, либо другой аналог соматостатина, либо включают пациентов в клинические исследования.

В одной из публикаций было показано увеличение выживаемости без прогрессирования почти в два раза при использовании октреотида по сравнению с контрольной группой больных с метастатическим карциноидом кишки (группа наблюдения). Аналоги соматостатина также имеют высокую эффективность при лечении этой патологии. Дозы и частота введения аналогов соматостатина могут титроваться до полного контроля симптомов карциноида. Б-интерфероны также контролируют гормональные симптомы и приводят к стабилизации заболевания у 70% пациенток с NET, и к объективному ответу у 10% больных, однако при этом лечении возникают такие виды токсичности, как анорексия, потеря веса, слабость. В связи с выраженной токсичностью А-интерфероны редко используют в практике.

Химиопрепараты, которые применяются для лечения распространенных или рецидивных карциноидов, включают: доксорубин, 5-фторурацил, дакарбазин, актиномицин-Д, цисплатин, этопозид и карбоплатин. При использовании всех этих агентов эффективность лечения достигает 20–50%, 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 лечения

Наиболее перспективны для лечения карциноидных опухолей ингибиторы VEGF и mTOR. В рандомизированном исследовании II фазы при использовании бевацизумаба в лечении карциноидных опухолей ЖКТ объективный эффект с медианой времени до прогрессирования 16,5 месяцев был отмечен у 18% больных. При лечении сунитинибом карциноида ЖКТ и нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы объективный ответ наблюдался в 7% и 17% соответственно, а 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 [1,7].

Темсералимус изучался у пациентов с NET и в 5,5% был отмечен объективный ответ с медианой времени до прогрессирования шесть 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 девять месяцев. Базируясь на данных II фазы, было сгенерировано несколько исследований III фазы. Одно из них — исследование RADIANT2, где сравнивали эверолимус с плацебо у 390 пациенток с прогрессирующей карциноидной опухолью. Медиана времени без прогрессирования в группе с эверолимусом составила 16,4 месяца по сравнению с 11,3 месяца 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, по сравнению октреотида с интерфероном-A2b у 283 больных с прогрессирующей карциноидной опухолью. Данные по лечению карциноидных опухолей накапливаются. Учитывая крайне редкую встречаемость карциноидных опухолей гинекологической системы, вероятно, данные о лечении других карциноид-

ных опухолей можно экстраполировать и на эту патологию.

Заключение и рекомендации

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, так как одной биопсии бывает недостаточно для установления диагноза. Вероятно, гистерэктомия должна быть обязательным компонентом в комплексном лечении на ранних стадиях заболевания. Адъювантная химиотерапия этопозидом и цисплатином — обязательный компонент, учитывая быстрое появление отдаленных метастазов. Комбинация этопозида с цисплатином рекомендуется и для лечения низкодифференцированных нейроэндокринных карцином гинекологической системы как самостоятельный метод, так и в комплексе с лучевой терапией по аналогии с мелкоклеточным раком легких. Поэтому проводимые текущие исследования при МРЛ могут помочь в лечении больных с нейроэндокринными опухолями гинекологической системы.

2. Какое инструментальное исследование более всего подходит для оценки и наблюдения за нейроэндокринными опухолями? Для опухолей низкодифференцированных (мелкоклеточные и крупноклеточные) проведение КТ или ПЭТ/КТ наиболее предпочтительно. Исследование головного мозга не требуется, если нет неврологической симптоматики или метастазов в легких. Для опухолей высокодифференцированных (типичный и атипичный карциноид шейки матки и карциноиды яичников) 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.

ЛИТЕРАТУРА

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. М., 2012.
3. *Tangjitgamol S. et al.* Eepression og HER-2, EGFR.VEGF, cyclooxygenase-2, estrogen receptor, and progesteron receptor in smal cell and large cell neuroendocrine carcinoma of uterine cervix. *International Journal of Gynecological cancer*. V 18. № 6. 2012.
4. *Lee S.W., Nam J.H., Kim D.Y., Kim J.H., Kim K.R., Kim Y.M., Kim Y.T.* 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): S94–S112.
8. *Hoskins P.J., Swenerton K.D., Pike J.A., 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 G.M., Stitt L.W., Dar A.R., Kocha W.I., Tomiak A.T., Truong P.T., 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 J.K., Loizzi V., Burger R.A., Rutgers J., Monk B.J.* Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 2003; 97: 568–74.
11. *Chang T.C., Lai C.H., Tseng C.J., Hsueh S., Huang K.G., Chou H.H.* Prognostic factors in surgically treated small cell cervical carcinoma followed by adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1998; 83: 712–8.
12. *Zivanovic O., Leitao Jr. M.M., Park K.J., Zhao H., Diaz J.P., 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 J.M., Lee K.B., Nam J.H., Ryu S.Y., Bae D.S., Park J.T., 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 B.U., Method M.W., Nadji M., Lu Y., Averette H.A.* Efficacy of radical hysterectomy as treatment for patients with small cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1996; 77: 1489–93.
15. *Weed Jr. J.C., Graff A.T., 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 P.M., Oliva E., Young R.H., Talerman A., Scully R.E.* 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 J.T., Lerwill M.F.* 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.