

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Т.Ш. Тагибова, С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, О.А. Анурова, З.Н. Хизриева

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

В обзорной статье рассматриваются особенности этиопатогенеза, диагностики и лечения редкой формы злокачественных новообразований шейки матки — нейроэндокринных¹ опухолей.

Ключевые слова: *нейроэндокринные опухоли, рак шейки матки, диагностика, лечение.*

CLINICAL — MORPHOLOGICAL ASPECTS OF NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE UTERINE CERVIX. LITERATURE REVIEW

T.Sh. Tagibova, S.O. Nikogosyan, V.V. Kuznetsov, O.A. Anurova, Z.N. Khizrieva

*Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Russian Academy of Medical Sciences*

The review article examines the features of etiopathogenesis, diagnosis and treatment of the rare form of cervical cancer — neuroendocrine carcinoma.

Key Words: *neuroendocrine carcinoma, cervical cancer, diagnosis, treatment.*

В последние годы заметно возрос интерес к нейроэндокринным опухолям (НЭО) человека, в том числе и женских половых органов. Повышенный интерес исследователей к нейроэндокринным опухолям в первую очередь связан с учащением случаев нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта, легочной системы, кожи и т.д. Эпидемиологические исследования показали, что заболеваемость нейроэндокринными опухолями независимо от локализации новообразования составляет 2–3 наблюдения на 100 000 населения. По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results, Research), в период с 1973 г. по 2002 г. из общего числа выявленных новообразований в мире на нейроэндокринные опухоли приходится только 2,2% наблюдений [1, 15, 20]. При этом отмечается тенденция к повышению числа заболеваний за последние 30 лет. Ежегодный прирост составляет 3% [15, 20].

В то же время интерес к этой патологии связан с развитием иммуногистохимических методов исследований и усовершенствованием микроскопических методов диагностики злокачественных новообразований человека в целом. Современные методы исследований позволили установить, что определенная часть недифференцированных форм рака человека, в том числе и женских половых органов по иммуногистохимической картине соответствует нейроэндокринным опухолям.

НЭО возникают из клеток нейроэндокринной системы человека (APUD системы)², расположенные практически во всех органах и тканях организма (центральной нервной системе, симпатических ганглиях, железах внутренней секреции, желудочно-кишечном тракте, почках, коже, тимусе, мочевых путях, плаценте и т.д.).

В норме клетки APUD системы синтезируют ряд биогенных аминов и гормонов, в частности катехоламины, серотонин, гистамин,

¹ Нейроэндокринная опухоль (НЭО), синонимы — карциноид, эндокринная опухоль, APUD-ома, аргентаффинома, карциноидная опухоль, нейрокарцинома.

² APUD (Amine-амин; Precursor-предшественник; Uptake-поглощение; Decarboxylation-декарбоксилирование).

ацетилхолин, гормоны аденогипофиза (АКТГ, пролактин, СТГ), щитовидной и паращитовидных желез, гастропанкреатические гормоны и т.д. Эти медиаторы играют значительную роль в обмене веществ и во многом определяют электролитный баланс, мышечный и сосудистый тонус, процессы секреции и всасывания в желудочно-кишечном тракте и др. [1, 2].

Этиопатогенез карциноидных опухолей до сих пор остается неясным. Нейроэндокринные опухоли могут возникнуть самостоятельно или как проявление наследственного синдрома множественных эндокринных злокачественных новообразований. Патогенез нейроэндокринных опухолей, как и других форм рака, связан с накоплением соматических мутаций в онкогенах и антионкогенах. Несмотря на многочисленные исследования, попытки определить основные гены, связанные с развитием нейроэндокринных опухолей, не выявили точных механизмов, инициирующих переход нормальной эндокринной клетки в опухолевую клетку. Установлено, что возникновение нейроэндокринных опухолей может быть связано с нарушением регуляции деления клетки, в частности нарушением регуляции репликации и репарации ДНК. При этом не идентифицированы конкретные гены или белки, которые являются инициаторами возникновения нейроэндокринных опухолей [2].

При возникновении НЭО клетки этих новообразований в избыточном количестве продуцируют характерные биогенные амины и гормоны, которые с легкостью экскретируются в кровеносное русло и определяют так называемый «карциноидный синдром». Последний проявляется приливами, диффузной или пятнистой гиперемией кожи лица и верхней половины туловища, чувством жара, иногда тахикардией, падением АД и т.п. [1]. В этой связи НЭО разделены на две категории. НЭО, отличающиеся высокой биологической активностью и вызывающие карциноидный синдром, отнесены к категории «функционирующих» опухолей. НЭО с низкой биологической и секреторной активностью не вызывают метаболических нарушений и, следовательно, клинических признаков болезни. Эти новообразования называются «нефункционирующими» НЭО и выявляются случайно [1, 2].

НЭО локализуются преимущественно в желудочно-кишечном тракте (73,7%) и бронхолегочной системе (25,1%). В пределах желудочно-кишечного тракта большинство опухолей локализуется в тонкой кишке (28,7%), аппендиксе (18,9%) и прямой кишке (12,6%). Также встречается в поджелудочной железе, желчном пузыре, печени, половых органах. Нейроэндокринные новообразования женских половых органов составляют 0,92% из общего числа НЭО. Нейроэндокринные опухоли шейки матки относятся к числу редких форм рака шейки матки и отличаются высокой степенью злокачественности и агрессивным течением заболевания.

НЭО шейки матки встречаются в виде смешанных и мономорфных опухолей. К числу смешанных относятся опухоли, которые состоят как минимум из двух компонентов, например аденокарциномы и железисто-плоскоклеточного рака с включением нейроэндокринных клеток.

Мономорфные нейроэндокринные опухоли имеют однородную структуру и могут быть представлены в виде мелкоклеточной карциномы, крупноклеточной карциномы, атипичной карциноидной опухоли, типичной карциноидной опухоли.

Карциноидная опухоль шейки матки в некоторых изданиях названа как «карциноидоподобная» опухоль и согласно описанию Wharton J.T. и Guillermo T.L. состоит из высокодифференцированных клеток «мелкоклеточного рака», содержит гранулы нейросекрета и по морфологическим критериям схожа с карциноидом желудочно-кишечного тракта [25]. Клетками карциноидной опухоли шейки матки вырабатывается более 10 биологически активных веществ, таких как адренкортикотропный гормон, кальцитонин, гистамин и антидиуретик гормон, приводящих к синдрому Кушинга, карциноидному синдрому и гипогликемии, однако «эндокринная симптоматика» у таких больных развивается редко [25].

Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома шейки матки встречается крайне редко, при световом микроскопическом исследовании характеризуется обильной цитоплазмой, большим ядром, выраженным ядрышком, высокой митотической активностью. Обычно эта опухоль проявляет тропность к хромогранину [25].

Опухоли шейки матки

Отличается агрессивным течением и быстрым метастазированием и не имеет характерных клинических проявлений карциноидного синдрома.

Самая частая форма нейроэндокринных опухолей шейки матки — мелкоклеточная карцинома. Эта опухоль встречается менее чем 5% наблюдений от общей популяции больных злокачественными опухолями шейки матки [23, 10]. Возраст пациенток варьирует от 36 до 42 лет [13, 22, 23].

Семиотика нейроэндокринных опухолей и, в частности, мелкоклеточного рака шейки матки, мало чем отличается от таковой при плоскоклеточном раке или аденокарциноме. Основные жалобы больных: контактные кровянистые выделения из половых путей, бели, тянущие боли внизу живота, меноррагии и/или межменструальные кровянистые выделения. При эндометриальных формах роста опухоли заболевание развивается без каких-либо симптомов и выявляется только при распространенных стадиях заболевания.

На более поздних стадиях симптомами заболевания являются: патологические вагинальные кровотечения, боли в малом тазу и/или пояснице, гипогастрии, болезненное мочеиспускание, отеки ног, общая слабость.

Чаще всего опухоль возникает в области эндоцервикса, характеризуется инвазивной формой роста, что в конечном итоге приводит к «бочкообразной» гипертрофии шейки матки. Размеры первичной опухоли могут варьироваться от 0,5 см до 11,0 см, средний диаметр опухоли составляет 3,0 см. Как правило, большие размеры первичной опухоли характерны для НЭО, имеющих смешанное строение. Мелкоклеточный рак шейки матки отличается также высокой лимфогенной и гематогенной метастатической активностью [5, 14, 7]. При этом в доступной нам литературе описаны лишь единичные наблюдения, нет конкретных сведений о частоте возникновения отдаленных метастазов.

Ввиду отсутствия характерных для НЭО шейки матки симптомов, окончательный диагноз, в том числе и мелкоклеточного рака шейки матки, устанавливается методами световой микроскопии (окраска гематоксилин-эозином) и иммуногистохимии с применением специфических маркеров.

Мелкоклеточный рак шейки матки по своей микроскопической структуре схож с мелкоклеточным раком легкого. При световой микроскопии эта опухоль представлена небольшими голубыми клетками, которые могут быть сгруппированы в виде островков, трабекул, формировать сетчатые или солидные структуры. Клетки мелкоклеточной карциномы шейки матки отличаются большей величиной ядерно-цитоплазматического соотношения, при котором визуализируется гиперхроматическое ядро с множественными митозами и крайне скудная цитоплазма, ядрышко незаметное или отсутствует, встречаются большие поля некрозов.

По перечисленным выше характеристикам мелкоклеточный рак шейки матки может быть диагностирован при цитологическом исследовании «Pap-тест», и как дополнение — иммуноцитохимическом исследовании. Таким образом, мелкоклеточный рак шейки матки может быть выявлен при скрининге.

При электронной микроскопии мелкоклеточного рака шейки матки визуализируются округлые или овальные гранулы 120–150 нм в диаметре.

Характерные иммуногистохимические маркеры НЭО шейки матки — хромогранин А, нейрон-специфическая энолаза, CD56 и синаптофизин.

Хромогранин А (гликопротеин) — основной маркер НЭО. В норме хромогранин А экспрессируется всеми нейроэндокринными клетками, нейронами центральной и периферической нервной системы. Хромогранин А накапливается в крупных гранулах и секретируется вместе с пептидными гормонами и аминами. CD56 (NCAM-neural cell adhesion molecule) — молекула адгезии нервных клеток.

В последнее время большое внимание уделяется изучению молекул клеточной адгезии (CD29 и CD56). Эти молекулы принадлежат семейству гетеродимерных трансмембранных гликопротеинов, участвуют в межклеточной адгезии, в прикреплении клетки к базальной мембране и компонентам экстрацеллюлярного матрикса, в том числе ламинину, фибронектину, коллагену и витронектину, тем самым играют роль в пролиферации, апоптозе и миграции клеток, метастазировании, ангиогенезе и, следовательно, прогрессировании опухолевого процесса [3, 12, 19, 8].

Злокачественные опухоли могут характеризоваться как уменьшением, так и увеличением экспрессии CD29 [19]. НЭО характеризуются повышенной экспрессией CD56. Этот факт был использован при верификации опухоли иммуногистохимическим путем.

Синаптофизин — трансмембранный гликопротеид, который впервые был выделен из нейронов головного и спинного мозга, нейромышечных соединений и сетчатки глаз; присутствует в клетках поджелудочной железы, медулярного вещества надпочечников, других нейроэндокринных клетках. Синаптофизин участвует в формировании синаптических везикул и высвобождении нейротрансмиттеров. Экспрессия синаптофизина выявляется в нейроэндокринных клетках, и, соответственно, в клетках НЭО. Распределение синаптофизина позволяет оценить степень дифференцировки и функциональную активность исследуемых клеток.

Нейронспецифическая эналаза представляет собой гликолитический нейронспецифический изофермент эналазы. Он состоит из двух почти идентичных полипептидных цепей, каждая из которых имеет молекулярную массу 3900 Да. Он выявляется в нейронах, нейроэндокринных клетках нервной системы, а также в эритроцитах и тромбоцитах.

Не существует единого мнения по поводу оптимальных подходов к лечению НЭО шейки матки. В мировой литературе есть единичные сообщения о подобном опыте. Ввиду агрессивного характера опухоли чаще всего прибегают к комплексному лечению, включающему радикальное хирургическое вмешательство, химио- и лучевую терапию [16].

Таким образом, диагноз НЭО шейки матки в основном устанавливается при световой микроскопии биоптатов и/или иммуногистохимическом исследовании.

Примерно половина больных нейроэндокринными карциномами шейки матки (45%) [4, 5] на момент хирургического стадирования опухолевого процесса имеет поражение регионарных лимфатических узлов.

Считается, что объем операции при НЭО шейки матки должен соответствовать установленным мировым стандартам хирургического лечения рака шейки матки в зависимости от стадии заболевания.

Активно обсуждаются возможности химиотерапии. До конца прошлого века для лечения больных НЭО шейки матки применялись схемы EP (этопозид/карбоплатин) и VAC (винкристин/адриамицин/ циклофосфамид) [5].

В ретроспективном исследовании J.M. Lee et al., 2008 г., в качестве химиотерапевтических агентов с 1997 по 2003 гг. применяли блеомицин (B), карбоплатин (C), цисплатин (B), 5-фторурацил (F), этопозид (E), ифосфамид (I), винбластин (V), паклитаксел (T). В качестве неоадьювантной химиотерапии применялись схемы EP, TP, VPV, а схемы EIP, FP, TI, TP использовались для адьювантой химиотерапии.

Chan J.K. et al. в 2003 г., Bermúdez A. et al. в 2001 г. [6, 4] было рекомендовано проведение химиотерапии в неоадьювантном режиме больным с опухолью больше 4 см в диаметре.

Неоадьювантная химиотерапия была рекомендована также при начальных стадиях болезни, однако в исследовании Lee J.M. et al. в 2008 г. [9] 11 пациенток с IB1-IIA стадиями опухолевого процесса, которым была проведена неоадьювантная химиотерапия, умерли от прогрессирования заболевания в течение двух лет.

Ввиду агрессивного течения мелкоклеточной карциномы шейки матки ряд авторов [9] рекомендуют проведение системной химиотерапии независимо от стадии заболевания. Считается оптимальным проведение режимов и схем химиотерапии, зарекомендовавших себя при лечении мелкоклеточного рака легкого, с включением препаратов платины и этопозида [24]. Ведется поиск новых режимов химиотерапии, в том числе режимов с применением таргетных препаратов (гефитиниб, сорафениб, бевацизумаб и талидомид) [17].

Проведенные исследования по оценке роли лучевой терапии в комплексном лечении больных НЭО шейки матки показали, что облучение малого таза не приводит к увеличению показателей выживаемости больных мелкоклеточной карциномой шейки матки [13].

Общая пятилетняя выживаемость при ранних стадиях опухолевого процесса для мелкоклеточного рака шейки матки составляет от 31,6 до 46,6%, при распространенных — от 0 до 14% соответственно [6, 13].

Опухоли шейки матки

Показано, что прогноз заболевания зависит от стадии заболевания, размеров первичной опухоли, наличия метастазов в лимфатических узлах, инвазии опухоли в строму шейки матки [21].

По мнению Bermúdez A. et al., 2001 г., [4] размер первичной опухоли — один из основных факторов прогноза заболевания. При диаметре первичной опухоли менее 4 см клиническое течение болезни может быть схожим с таковым при плоскоклеточном раке шейки матки аналогичной стадии и общей пятилетней выживаемостью 78%. Больные с опухолью размером более 4 см в диаметре имеют меньшую общую пятилетнюю выживаемость — 18% ($p \leq 0,05$).

Наличие метастазов в лимфатических узлах при нейроэндокринных карциномах шейки матки — один из ведущих неблагоприятных прогностических факторов, $P < 0.001$ [5, 11]. Так, при опухолевом поражении регионарных лимфатических узлов общая пятилетняя выживаемость составила 11%, при отсутствии метастатического поражения лимфатических узлов — 72%.

Пациентки с глубиной стромальной инвазии менее 1/3 толщины миометрия имеют лучшую пятилетнюю выживаемость, чем пациентки с более глубокой инвазией в миометрий (100% vs. 34%), $p = 0,003$ [21].

При мономорфных нейроэндокринных опухолях шейки матки общая выживаемость

выше, чем при смешанных карциномах, и, соответственно, составляет 54% против 19% ($P < 0.05$) [4].

Согласно результатам Lee J.M., 2008, лишь 10% пациенток были прооперированы радикально [13]. В связи с этим прогностическое значение имеет и размер остаточной опухоли после хирургического лечения. Так, при диаметре остаточной опухоли менее 2 см общая пятилетняя выживаемость составила 58%, при размерах остаточной опухоли более 2 см — 21% ($P < 0.05$) [5].

У больных с начальными стадиями заболевания (IB1-IIA стадии) в 6% наблюдений отмечен рецидив заболевания, в 75% случаев — отдаленные метастазы, в 19% — как местные, так и отдаленные проявления болезни [13].

Таким образом, приведенные выше данные литературы свидетельствуют о том, что современные иммуногистохимические и биохимические методы исследований во многом определяют успех диагностики и НЭО шейки матки, которые ранее относились к категории мало- и/или недифференцированным формам злокачественных новообразований. Накопленные знания об этиологии, патогенезе, биологических свойствах и особенностях клинического течения нейроэндокринных опухолей позволят практикующим врачам усовершенствовать алгоритм диагностики и подходы лечения этих редких злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейроэндокринные опухоли: Руководство для врачей: Пер. с англ. / Под ред. М. Кэплина, Л. Кволса. М.: Практическая медицина, 2011. С. 11; 17–19; 23; 37; 43; 54; 88; 100.
2. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Нейроэндокринные опухоли. М., 2010. С. 6; 16.
3. Albelda S.M. Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis. *Lab. Invest.*, 68: 4–17, 1993.
4. Bermudez A., Vighi S., Garcia A., Sardi J. Neuroendocrine cervical carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Gynecol Oncol* 2001; 82:32–39.
5. Boruta D.M., Schorge J.O., Duska L.A., et al. Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*, 2001; 81:82–87.
6. 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; 97:568–574.
7. Chen J., MacDonald O.K., Gaffney D.K. Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol*. 2008; 111:1394–14.
8. Clezardin P. Recent insights into the role of integrins in cancer metastasis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 54: 541–548, 1998.
9. Cohen J.G., Chan J.K., Kapp D.S. The management of small-cell carcinomas of the gynecologic tract. *Curr Opin Oncol*. 2012 Sep; 24(5):572–9. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283565ed6.
10. Crowder S., Tuller. Small cell carcinoma of the female genital tract. *Semin Oncol* 2007; 34:57–63.

11. Kim Y.B., Barbuto D., Lagasse L.D., Karlan B.Y. Successful treatment of neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix metastatic to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 1996 Sep; 62(3):411–4.
12. Kumar C.C. Signaling by integrin receptors. *Oncogene*, 17: 1365-1373, 1998.
13. Lee J.M., Lee K.B., Nam J.H., 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; 19:321–326.
14. 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.* 2010; 20:411–416.
15. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. 2003 A 5-decade analysis of 13, 715 carcinoid tumors. *Cancer* 97(4) 934–959.
16. Reig Castillejo A., Membrive Conejo I., Foro Arnalot P., Rodríguez de Dios N., Algara López M. Neuroendocrine small cell carcinoma of the uterine cervix. 2010 Jul; 12(7):512–3.
17. Rossi A., Maione P., Palazzolo G., Sacco P.C., Ferrara M.L., Falanga M., Gridelli C. Review New targeted therapies and small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2008 Sep; 9(5):271–9.
18. Ruoslahti E. *Integrins.* J. Clin. Invest., 87: 1–5, 1991.
19. Sanders R.J., Mainiero F., Giancotti F.P. The role of integrins in tumorigenesis and metastasis. *Cancer Invest.*, 16: 329–344, 1998 .
20. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), Program 2005 Public-use Data (1973–2002). National Cancer Institute, DC-CPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. National Cancer Institute, Bethesda, MD. (Released April 2005, based on the November 2004 submission.)
21. Tian W.J., Zhang M.Q. and Shui R.H. Prognostic factors and treatment comparison in early-stage small cell carcinoma of the uterine cervix. *Oncol Lett.* 2012 January; 3(1): 125–130. Published online 2011 October 12. doi: 10.3892/ol.2011.439.
22. Tsunoda S, Jobo T, Arai M, et al. Small-cell carcinoma of the uterine cervix: A clinicopathologic study of 11 cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15:295–300.
23. Viswanathan A.N., Deavers M.T., Jhingran A., Ramirez P.T., Levenback C., Eifel P.J. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol.* 2004;93:27–33.
24. Zivanovica O., M.M. Leitaó Jr.a, K.J. Parkb, H. Zhaob, J.P. Diaza, J. Konnerd, K. Alektiarc, D.S. Chia, N.R. Abu-Rustuma, C. Aghajaniand. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy, *Gynecologic Oncology.* V. 112, Issue 3, March 2009. P. 590–593.
25. Wharton J.T., Tortolero-Luna G. Neoplasms of the Cervix. *Holland-Frei Cancer Medicine.* 5th edition. Bast RC Jr, Kufe DW, Pollock RE, et al., editors. Hamilton (ON): BC Decker; 2000.