

# ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ (КАРЦИНОИДЫ) ЯИЧНИКОВ

**Г.С. Емельянова<sup>1</sup>, С.Г. Багрова<sup>2</sup>, А.А. Маркович,<sup>2</sup> Е.В. Евдокимова<sup>2</sup>,  
В.В. Делекторская<sup>2</sup>, В.А. Горбунова<sup>2</sup>, Е.В. Артамонова<sup>2</sup>, Р.К. Валиев, М.Б. Нурбердыев**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» Министерства Здравоохранения России, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения России, Москва

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — это гетерогенная группа новообразований, которые наиболее часто встречаются в органах желудочно-кишечного тракта (67.5%) и бронхопальмональной системы (25.3%) [1], однако могут возникать в любом органе, включая женскую репродуктивную систему. Первичные высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли яичников (карциноиды) составляют около 0.5–5% от всех НЭО и менее чем 0.1% от всех новообразований яичников [2]. На сегодняшний день НЭО яичников плохо изучены, за последние десятилетия были описаны отдельные клинические случаи. Учитывая редкость данной патологии, нет отдельных рекомендаций по лечению НЭО яичников, а также проспективных исследований. В данной статье представлен обзор литературных данных за последние 30 лет, а также клинический случай лечения пациентки с высокодифференцированной НЭО яичников в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли (НЭО), новообразования яичников, карциноид яичников.

## HIGHLY DIFFERENTIATED NEUROENDOCRINE TUMORS (CARCINOIDS) OF THE OVARIES

**G.S. Emelyanova, S.G. Bagrova, A.A. Markovich, E.V. Evdokimova,  
V.V. Delectorskaya, V.A. Gorbunova, E.V. Artamonova, R.K. Valiev, M.B. Nurberdyev**

Neuroendocrine tumors (NETs) — are a heterogenous group of malignancies mostly occurring in digestive tract (67.5%) and lungs (25.3%) but still can be found in any organ of the human body including female reproductive tract. Primary well-differentiated ovarian neuroendocrine tumors (ovarian carcinoids, O-NETs) represent 0.5–5% of all NETs and less than 0.1% of all ovarian tumors. Ovarian NETs are poorly studied and only few multicentered retrospective analyses and individual clinical cases exists. Considering the rarity of these malignancies there are no separate clinical guides for O-NETs and neither prospective clinical trials. In this article we present literature review for the last 30 years and a clinical case of the patient with well-differentiated O-NET treated in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

**Keywords:** neuroendocrine tumors (NETs), ovarian malignancies, ovarian carcinoid.

### Историческая справка

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — это разнородная группа новообразований, развивающихся из энтерохромаффинных клеток диффузной нейроэндокринной системы, разбросанных в различных органах и тканях [3]. Клетки диффузной нейроэндокринной системы — это гетерогенная клеточная популяция, которую объединяет способность продуцировать биологически активные амины и нейропептиды. Таким образом, НЭО могут быть представлены функционально или симптоматически активными (функционирующими) или нефункционирующими опухолями.

Немецкий патологоанатом Зигфрид Оберндорфер в 1907 г. попытался подробно описать свойства данных необычных опухолей, обнаруженных им в тощей кишке, и впервые ввел для них понятие «карциноид» (т.е. похожие на карциному). Он писал: «Карциноидные опухоли тонкой кишки представляют собой небольшие гнездовые скопления однородных эпителиоидных клеток. Они имеют некоторое сходство с карциномами, однако менее склонны к инфильтрации окружающих тканей и не метастазируют, поэтому представляют меньшую опасность» [4]. Однако уже через 20 лет в связи с накопленным опытом

Оберндорфер пересматривает более ранние характеристики карциноидов и отмечает их способность метастазировать [5].

Россия была у истоков развития науки о нейроэндокринных опухолях: в 1897 году Николай Константинович Кульчицкий (1856–1925), работавший сначала в Кронштадте, затем в Оксфорде, описал энтерохромаффинные клетки, из которых развиваются НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эти клетки получили название «клеток Кульчицкого» [6].

В 1966 г. британский патологоанатом Энтони Пирс доказал эндокринную природу аргирофильных клеток и обосновал представление о диффузной нейроэндокринной системе, которую назвал «АПУД — системой» [7]. Впоследствии эти опухоли получили название АПУДомы. В настоящее время термин «апудома» не используется, а исторический термин «карциноид» оставлен в классификации лишь для некоторых локализаций.

### **Обновленная классификация НЭН 2019 года**

прежде чем перейти к разговору о нейроэндокринных опухолях яичников, стоит рассказать об изменениях в классификации нейроэндокринных неоплазий (НЭН), которые произошли в 2017 г., а затем в 2019 г.

В 2019 г. Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) была опубликована новая универсальная классификация опухолей ЖКТ и гепатопанкреатической системы [8]. основополагающим принципом этой классификации является четкое разграничение на высококодифференцированные и низкокодифференцированные новообразования. В новой классификации впервые предложено использование универсальной для всех локализаций терминологии «нейроэндокринная опухоль» и «нейроэндокринная карцинома», и «нейроэндокринная неоплазия» (НЭН), объединяющая эти понятия. Используя в прежних классификациях для НЭО желудка и кишки термин «карциноид» больше не применяется.

Использование универсальной терминологии позволит четко формулировать диагноз и определять степень злокачественности (Grade),

независимо от локализации опухоли в органах ЖКТ и гепатопанкреатической системы.

Основные принципы новой классификации:

1) все НЭН разделены на 2 основные группы: высококодифференцированные нейроэндокринные опухоли, или НЭО и нейроэндокринные карциномы, или НЭК;

2) высококодифференцированные опухоли всех локализаций делятся на 3 подгруппы: высококодифференцированная НЭО Grade 1, высококодифференцированная НЭО Grade 2 и высококодифференцированная НЭО Grade 3. Основанием для определения Grade является митотическая и пролиферативная активность клеток опухоли (митотический индекс и индекс Ki-67);

3) низкокодифференцированные НЭК делятся на 2 основные подгруппы: мелкоклеточная НЭК и крупноклеточная НЭК. «Grade 3» для обозначения НЭК больше не используется, т.к. они по определению являются низкокодифференцированными опухолями, Grade 3.

4) в классификации НЭО также выделена категория смешанных нейроэндокринно-нейроэндокринных неоплазий (MiNEN), в которых каждый из компонентов составляет не менее 30% ткани опухоли.

Вслед за изменениями в классификации НЭО ЖКТ и ПЖ ВОЗ в этом году внесла изменения и в классификацию НЭН женской репродуктивной системы. В морфологической классификации ВОЗ 2020 г. НЭН описаны в отдельной главе, а не в разделах, посвященных отдельным органам, за исключением яичников, где термин «карциноид» продолжает использоваться [9].

### **Морфологическая классификация нейроэндокринных опухолей яичников**

впервые карциноидные опухоли яичников описал английский патоморфолог Стюарт в журнале Pathology в 1939 году. Описывая клинический случай, он делает очень важную сноску: *«Термин «карциноид» является устаревшим. Значение доброкачественности вводит в заблуждение и небезопасно. Большинство зарегистрированных случаев являются местнораспространенными, но сейчас описано много*

случаев метастазирования и летальных исходов вследствие этого типа опухолей. Такие опухоли должны называться аргентаффинными карциномами или карциномами из клеток Кульчицкого». Это то, о чем говорил Оберндорфер еще в 1928 году. Но, как видите, до сих пор до конца от этого термина мы избавиться не можем.

Карциноид яичников является высокодифференцированной нейроэндокринной опухолью (НЭО), по морфологической структуре напоминающей НЭО ЖКТ. По различным данным карциноиды яичников составляют от 0,1–2% от всех новообразований яичников.

Наиболее частые гистологические подтипы:

- Инсулярный карциноид — наиболее распространенный подтип, происходящий из средней кишки (midgut), может быть ассоциирован со зрелой кистозной тератомой. Также может развиваться внутри солидной тератомы или вместе с муцинозной опухолью яичников, опухолью из клеток Сертоли-Лейдига. Размеры опухоли могут варьировать от микроскопических до 20 см, как правило, это солидные, гомогенные, унилатеральные опухоли [10]. В 40% случаев пациентки будут испытывать карциноидный синдром (карциноидный синдром, как правило, ассоциирован с большим размером первичной опухоли (>7 см) [11];

- Трабекулярный карциноид — второй по распространенности подтип, имеет сходное строение с опухолями задней и передней кишок (hindgut, foregut). Размеры также варьируют от 4–25 см, в основном развиваются унилатерально, но иногда могут быть ассоциированы со зрелой тератомой контралатерального яичника. Может быть ассоциирован со склонностью к констипации в связи с аномальным выделением пептида YY (пептид тирозин-тирозин — пептидный гастроинтестинальный гормон, одним из свойств которого является снижение перистальтики ЖКТ) [12];

- Струмальный карциноид — редкий смешанный подтип, представленный тканями щитовидной железы и нейроэндокринным компонентом. Может характеризоваться склонностью к констипации в связи с аномальным выделением пептида YY (пептид

тирозин-тирозин — пептидный гастроинтестинальный гормон, одним из свойств которого является снижение перистальтики ЖКТ) [13]. Большинство струмальных карциноидов характеризуются благоприятным индолентным течением и могут быть излечены посредством оофорэктомии, было описано лишь несколько диссеминированных случаев [14];

- Муцинозный карциноид — должен быть дифференцирован от опухоли Крукенберга (метастатическое поражение яичников опухолей ЖКТ). В случае муцинозного карциноида следует выполнять аппендэктомию, чтобы исключить более часто встречающийся первичный муцинозный карциноид аппендикса.

Карциноид яичников может развиваться de novo или же может быть ассоциирован с развитием монодермальной тератомы, развивающейся из нейроэндокринных клеток эпителия интерстициального типа зрелой кистозной тератомы. По данным большого систематического обзора, включившего 329 пациентов с НЭО яичников, в 43% случаев опухоль была представлена карциноидом яичников, в 57% была ассоциирована с тератомой [15].

### Клеточный иммунофенотип

большинство карциноидов яичников инсулярного подтипа позитивны по основным маркерам нейроэндокринных опухолей (Хромогранин А, Синаптофизин, CD56). Трабекулярные карциноиды также позитивны по данным маркерам, однако могут быть Хромогранин А-негативными, что может быть проблемой в дифференциальной диагностике с опухолями из клеток Сертоли-Лейдига, которые так же могут иметь трабекулярное строение (опухоли из клеток Сертоли-Лейдига обычно положительны в отношении таких маркеров как Ингибин, Кальретинин, Панкератин AE1/AE3 и негативны по Синаптофизину, в отличие от трабекулярных карциноидов). Как инсулярный, так и муцинозный карциноиды часто позитивны по CDX2. Как инсулярный, так и трабекулярный карциноиды обычно позитивны по СК7 и негативны по СК20. И наоборот, муцинозные карциноиды часто СК20-позитивны

и СК7-негативны. С учетом морфологической природы струмального карциноида нейроэндокринный компонент данных опухолей позитивен по нейроэндокринным маркерам, а компонент из тканей щитовидной железы позитивен по тироглобулину и тироидному транскрипционному фактору (thyroid transcription factor, TTF1) [16]. Но, к сожалению, иммуногистохимический метод часто не помогает отличить первичный карциноид яичника от метастазов НЭО других локализаций. Стоит заподозрить метастатическое поражение яичников при условии двустороннего процесса, поражения брюшины, отсутствия компонента тератомы или при наличии лимфоваскулярной инвазии [17]. 1-летняя частота выживаемости при метастатическом карциноиде яичников составляет около 65%, 5-летняя — около 25% [18]. В наиболее крупном систематическом обзоре 329 случаев НЭО яичников в 43% случаев наблюдался истинный карциноид яичников и в 57% случаев карциноид яичников был ассоциирован с тератомой. Истинные карциноиды яичников отличались большим размером (8.9 см против 4.5 см), а также в случае истинных карциноидов часто наблюдались метастатические случаи болезни (22.1% против 5.8%), в том числе случаи метастазирования в печень (15.0% против 2.1%), также чаще наблюдался карциноидный синдром (22.9% против 13.8%), и отмечена худшая 5-летняя выживаемость (84% против 93.7%) [19].

Белок Ki-67 — маркер агрессивности опухоли, ассоциированный с клеточной пролиферацией. Ki-67 является основным показателем в морфологической классификации ВОЗ НЭН гастроэнтеропанкреатической системы. Индекс Ki-67 часто не оценивается в нейроэндокринных опухолях женской половой системы. Однако данный показатель может помочь в подборе диагностических инструментов (например, Октреоскан или 68Ga-DOTATOC/PET/CT при Ki-67 < 30% или рутинные методы визуализации при Ki-67 > 30%), а также в выборе тактики лечения (например, PRRT или назначение более или менее щадящих режимов химиотерапии в зависимости от уровня Ki-67) [20].

### Общие данные по нэо яичников

Наиболее крупный ретроспективный анализ исследователей онкогинекологических отделений клиники при Университете Здравоохранения штата Пенсильвания и Высшей школы медицинских наук им. Вейля Корнелла, США, включил 588 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом карциноида яичников. Средний возраст пациенток составил 51.5 лет (< 1–90 лет), в большинстве своем, все были без угрожающей сопутствующей патологии (83.8%). Для 559 пациенток были доступны данные о стадировании: 492 (88%) пациенток с I стадией и 67 (12%) с II–IV стадиями заболевания. Средний размер первичного образования (n = 461) составил 3.8 см (от 0.1–45 см), а поражение лимфатических узлов было выявлено у 11 из 131 пациентки (8.4%). Пациентки с более продвинутыми стадиями имели больший размер первичной опухоли, соответственно (в среднем 7 см против 3.2 см, p < 0.001). Абсолютное большинство опухолей были односторонними (95.5%, 554/580). Также у 234 пациенток был оценен уровень маркера СА-125, у 65.8% СА-125 был в пределах референсных значений. У пациенток с I стадией НЭО яичников в 55.2% (249/451) случаев выполнялась гистерэктомия и в 50.5% (213/422) случаев двусторонняя сальпинго-овариоэктомия, в то время как лимфодиссекция была выполнена в 19.1% (94/492) случаев. Крайне редко у пациенток с I стадией проводилась адьювантная терапия (1.1%, n < 10) и в 23.8% (15/63) — с II–IV стадиями. Средняя продолжительность наблюдения составила 66.43 месяца (95% ДИ: 61.57–71.3). Пациентки с I стадией НЭО яичников (n = 432) имели лучшую общую выживаемость (ОВ) по сравнению с пациентками с более продвинутыми стадиями (n = 53), p < 0.001; 5-летняя ОВ составила 95.1% и 50.9%, соответственно. Для пациенток с распространенным процессом, прошедших хирургическое лечение, назначение химиотерапии не было ассоциировано с более высоким показателем ОВ, p = 0.093; ОВ для пациенток, получающих (n = 12) и не получающих (n = 37) ХТ составила 31.74 и 89.95 месяцев, соответственно. Для пациенток

с I стадией заболевания, которым была проведена ( $n = 221$ ) или не была проведена ( $n = 175$ ) гистерэктомия ОВ была сопоставима,  $p = 0.65$ ; 5-летняя ОВ составила 95.1% и 95.9%, соответственно. При размере первичной опухоли  $\geq 4$  см ( $n = 171$ ) ОВ была ниже по сравнению с пациентками с размером первичной опухоли менее 4 см ( $n = 199$ ),  $p = 0.028$ ; 5-летняя ОВ составила 92.4% и 97.3%, соответственно. Не было отмечено разницы в ОВ у пациенток, которым была выполнена ( $n = 82$ ) или не была выполнена ( $n = 350$ ) лимфодиссекция ( $p = 0.57$ ). Таким образом, можно сделать выводы, что карциноид яичников встречается в основном у пациенток в период перименопаузы, в большинстве случаев данное заболевание ограничивается I стадией, и пациентки имеют отличный прогноз и уровень выживаемости до 95%, особенно, при маленьком размере опухоли. Для таких пациенток сохранение матки и выполнение односторонней сальпинго-овариоэктомии не было ассоциировано с худшей выживаемостью [21].

Радикальным методом лечения высококодифференцированных нейроэндокринных опухолей является хирургический. Циторедуктивные операции для уменьшения опухолевой массы особенно актуальны при гормонопродуцирующих опухолях. Используются также методы локального воздействия: РЧА, ХЭ. В случае нейроэндокринных опухолей с проявлениями «карциноидного синдрома» перед операцией пациенткам следует назначать Октреотид короткого действия 150 мг 3 раза в сутки для предотвращения карциноидного криза [22].

В большинстве случаев первичные карциноиды яичников являются случайной диагностической находкой. Однако функционирующие опухоли могут манифестировать с карциноидного синдрома. Карциноидный синдром — состояние, обусловленное избыточной секрецией серотонина и других биологически активных веществ (брадикинина, гистамина, простагландинов, различных полипептидных гормонов и др.), которые в различных сочетаниях могут встречаться при НЭО. В основном характеризуется покраснением кожи (горячие приливы), спазмами в животе, диареей, брон-

хоспазмом, перепадами артериального давления и пр.

Грозным осложнением данного синдрома является поражение клапанов сердца — так называемое «карциноидное сердце», которое характеризуется стенозом или недостаточностью трехстворчатого и легочного клапанов, фиброзом эндокарда, недостаточностью правых отделов сердца, в редких случаях повреждаются митральный и аортальный клапаны. Карциноидное сердце встречается у 60% пациентов с карциноидным синдромом [23]. Это являлось одной из основных причин смерти до начала применения АС в 80-х годах прошлого века. У пациенток с нейроэндокринными опухолями яичников гормоны секретируются напрямую в системный кровоток посредством нижней полой вены (правый яичник) или почечной вены (левый яичник), минуя портальную систему [24].

В случае локализованного одностороннего поражения яичника высококодифференцированной нейроэндокринной опухолью, вероятно, возможно выполнение резекции яичника или односторонней овариэктомии для сохранения репродуктивной функции. При инсулярном и трабекулярном подтипе карциноидов операциями выбора являются двусторонняя аднексэктомия и гистерэктомия, возможно обсуждение циторедуктивных операций при экстраовариальном распространении. Пациентки с муцинозным карциноидом могут нуждаться в оментэктомии и парааортальной лимфодиссекции, так как данные опухоли имеют тенденцию к лимфогенному распространению [25]. Согласно рекомендациям Европейского общества по лечению НЭО, выбор объема операции при НЭО зависит от стадии, возраста больной, проявлений «карциноидного синдрома», и должен обсуждаться на мультидисциплинарном консилиуме.

Поскольку отдельных рекомендаций по лечению карциноидов яичников нет, мы экстраполируем рекомендации по лекарственному лечению распространенных НЭО ЖКТ и ПЖ. При высококодифференцированных НЭО основным препаратом I линии являются аналоги соматостатина (АС): октреотид и ланреотид.

Антипролиферативный эффект АС был доказан в двух рандомизированных клинических исследованиях PROMID и CLARINET. При прогрессировании рекомендуется повышение дозы АС, либо добавление таргетной терапии эверолимусом или сунитинибом. Эверолимус зарегистрирован для лечения НЭО всех локализаций, сунитиниб — только для поджелудочной железы.

В отношении химиотерапии, она рекомендована только при НЭО G2 и G3. Причем, режимы с применением цисплатина и карбоплатина, являющиеся стандартом первой линии для лечения мелко- и крупноклеточных НЭК, не рекомендуются для лечения НЭО G3. Применяются режимы и использованием фторпиримидинов, стрептозоцина, темозоломида. Стандарты II линии химиотерапии не разработаны, рекомендованы схемы на основе таксанов, антрациклинов, ингибиторов топоизомеразы. А также рекомендуется включать больных в клинические исследования.

### Клинический случай

Представляем вашему вниманию клиническое наблюдение лечения молодой женщины, страдающей карциноидом яичника.

Пациентка А., 1988 года рождения. С 2016 года наблюдалась с миомой матки, тогда же было выявлено образование правого яичника. Сопутствующие заболевания: фиброзно-кистозная мастопатия.

• УЗИ органов малого таза от 16.07.2016 г.: по задней стенке в нижней трети в области перешейка — инстерстициально-субсерозный миоматозный узел 50×40 мм, неоднородной структуры с кровотоком. По передней стенке — инстерстициально-субсерозный миоматозный узел 20×15 мм. Правый яичник размерами 44×21 мм, расположен типично, контуры четкие, образование повышенной эхогенности, размерами 23×16 мм, контуры четкие, кровоток при ЦДК регистрируется. Левый яичник 31×23 мм, расположен типично, контуры четкие, структура не изменена. Заключение: эхо-признаки миомы матки. Образование правого яичника.

В 2017 году наступила беременность, которая протекала с осложнениями (маловодие).

В феврале 2018 г. — роды путем кесарева сечения (ребенок родился с множественными пороками, включая Spina bifida, умер в тот же день). Больная была под наблюдением в течение года. С февраля 2019 года появились жалобы на ощущения жара, потливость. Была назначена терапия Бусерелином. Планировалась операция по удалению миомы матки. В ГБУЗ «ОКБ» г. Саратов в апреле 2019 — выполнена лапаротомия, были интраоперационно выявлено опухолевое образование в правом яичнике 1–1,5 см, справа в забрюшинном пространстве малого таза (параметрии) — образование 7–8 см. Учитывая крайнюю заинтересованность пациентки в репродуктивной функции, операция ограничилась удалением миоматозного узла, биопсией опухоли, резекцией правого яичника.

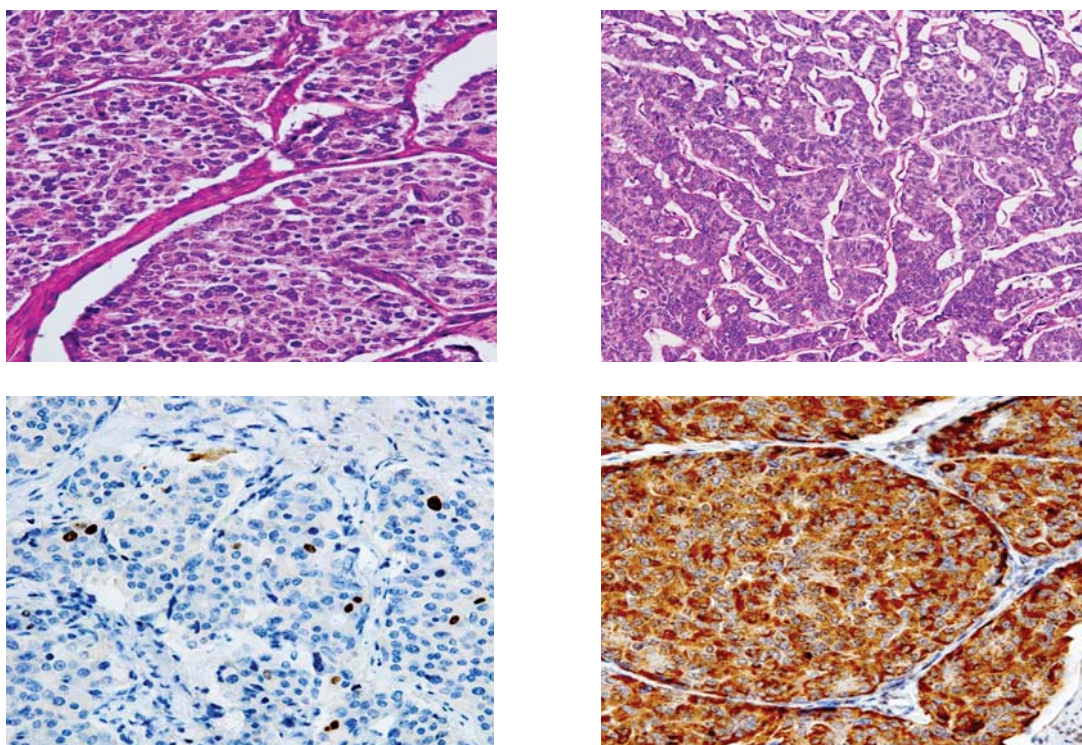
• По данным цитологического исследования, подозрение на гранулезоклеточную опухоль. По данным гистологического исследования (ГБУЗ «ОКБ» г. Саратов), низкодифференцированная сертоли-лейдигоклеточная опухоль яичника с метастазами в малый таз.

• По данным ИГХ исследования в клинике РМАНПО, Иммунофенотип соответствует нейроэндокринному новообразованию типа примитивной нейроэктодермальной опухоли. С учетом клинических данных (новообразование выходит из яичника), можно думать о монодермальной тератоме (PNET) яичника. Ki67 = 15%.

Пациентка направлена в НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина для определения тактики дальнейшего лечения. При пересмотре гистологических препаратов — высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль G2, преимущественно инсулярного строения, однако, встречались участки трабекулярного строения.

Таким образом, пациентке в 3-х лечебных учреждениях установлено 4 морфологических диагноза. Это говорит о том, что установление такого диагноза требует высокой квалификации морфолога и, безусловно, опыта.

• По данным МРТ ОМТ от июня 2020 года, объемное образование полости малого таза слева и в заднем Дугласовом пространстве в виде конгломерата, в который включена задняя стенка шейки матки с инвазией на всю ее толщину, тесно примыкает левый яичник, включенный



**Рис. 1.** Гистологические и иммуногистохимические особенности карциноидной опухоли яичника (НЭО G2). **а.** Участки опухоли инсулярного строения; **б.** Участки опухоли трабекулярного строения; **в.** Диффузная и интенсивная экспрессия хромогранина А в клетках опухоли; **г.** Индекс пролиферативной активности клеток опухоли Ki-67 составляет в «hot spots» 7%. **а, б.** — окраска гематоксилин-эозином, увеличение 400х, 200х. **в, г.** ИГХ исследование, ядра клеток докрашены гематоксилином Майера, увеличении 400х.

в опухолевый процесс 5.3×5.0×3.8 см. Очаговое образование левого яичника в верхнем полюсе 1.6×1.5×1.6 см. Правый яичник размерами 2.3×1.8 см с немногочисленными фолликулами. Тазовая лимфоаденопатия.

- По данным МРТ брюшной полости, в поддиафрагмальной области в проекции 6,7,8 сегментов определяются множественные сливные наслоения по париетальной брюшине. В области ворот печени определяются лимфоузлы 2.6×1.5 и 1.9×1.3 см.

- По данным ПЭТ/КТ, метаболически активное образование в проекции левого яичника с неровными бугристыми контурами, с участками некроза 71×58 мм, инвазирует заднюю стенку мочевого пузыря в области устья левого мочеточника, прилежит к стенке прямой кишки, стенке матки; в правой доле печени, поддиафрагмально — образование без четких контуров, размерами 52×62 мм.

У пациентки был повышен серотонин более, чем в 3 раза (627,3нг/мл, норма до 200), хромо-

гранин — на верхней границе нормы (108,2нг/мл, норма до 108), СА 125 — в норме. Учитывая морфологию опухоли (нейроэндокринная), больной было рекомендовано проведение химиотерапии аранозой.

За рубежом для лечения распространенных НЭО поджелудочной железы (FDA) одобрен **Стрептозоцин** — углеводное производное нитрозомочевины. Наиболее близким к Стрептозоцину по химической структуре является отечественный цитостатик — **Араноза**, которая также является сахаросодержащим производным нитрозомочевины, обладает сходным действием благодаря структурному сходству.

В отделении химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проводилось клиническое исследование по изучению эффективности и токсичности препарата Араноза в монорежиме в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенными нейроэндокринными опухолями различных локализаций 2 и 3 фазы

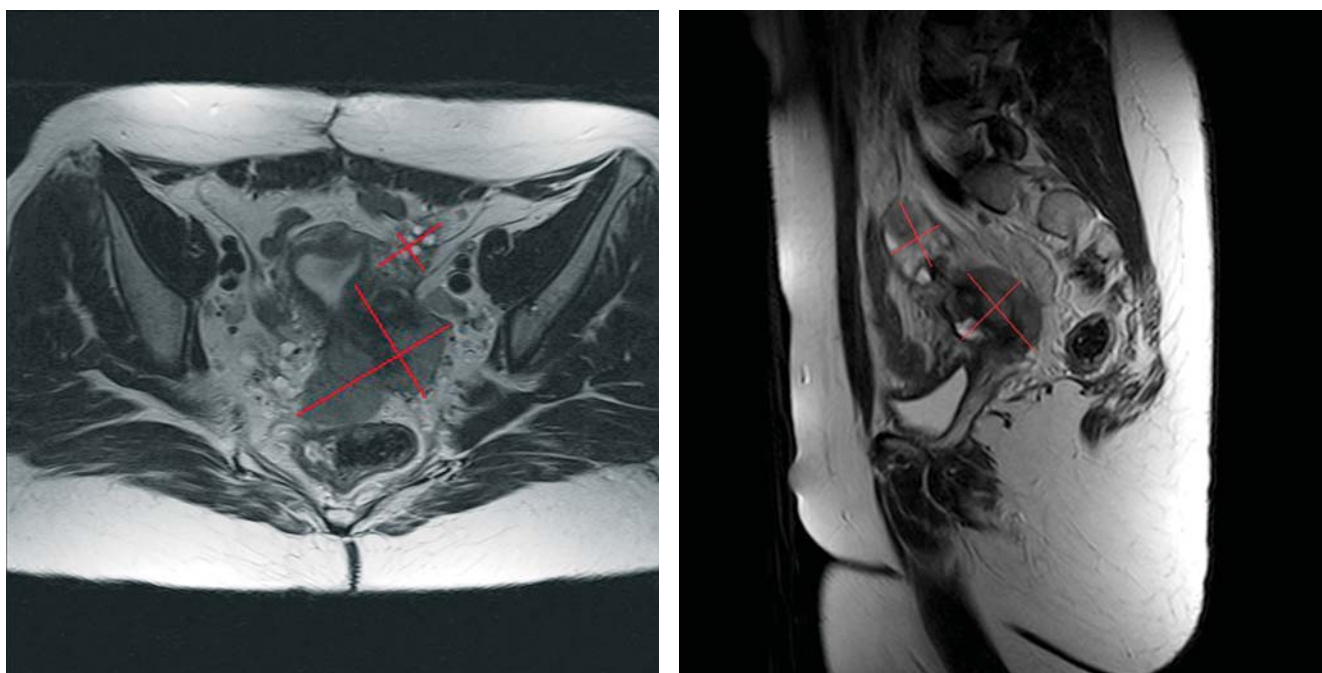


Рис. 2. МРТ органов малого таза: а — горизонтальная плоскость; б — саггитальная плоскость.

2013–2020 гг. В Министерство здравоохранения РФ подан отчет для регистрации препарата Араноза по показанию — нейроэндокринные опухоли, 18.12.2020 года препарат зарегистрирован.

Перед проведением химиотерапии в связи с левосторонним гидронефрозом, развившимся вследствие инфильтрации опухолью левого мочеточника, произведено стентирование. С июня 2019 по январь 2020 проведено 9 циклов ХТ 1 линии аранозой + аналоги соматостатина пролонгированного действия. Эффект — положительная динамика в рамках стабилизации (сокращение по таргетным очагам на 10% по критериям RECIST 1.1).

Однако после 9 курса развилось маточное кровотечение, инфицирование стента в мочеточнике. Состояние больной потребовало госпитализации в стационар, где проводилось антибактериальная, гемостатическая терапия, рестентирование мочеточника. Состояние больной расценено как клиническое прогрессирование. Ввиду отказа пациентки от оперативного вмешательства, ей была назначена ПХТ 2 линии по схеме паклитаксел+карбоплатин.

Всего проведено 6 курсов с положительной динамикой в рамках стабилизации (сокраще-

ние по таргетным очагам на 18% по RECIST 1.1). Больной снова было предложено хирургическое лечение.

В сентябре 2020г. была выполнена операция: экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, тазовая лимфаденэктомия, аппендэктомия, поддиафрагмальная перитонэктомия.



Рис. 3. МРТ органов брюшной полости.



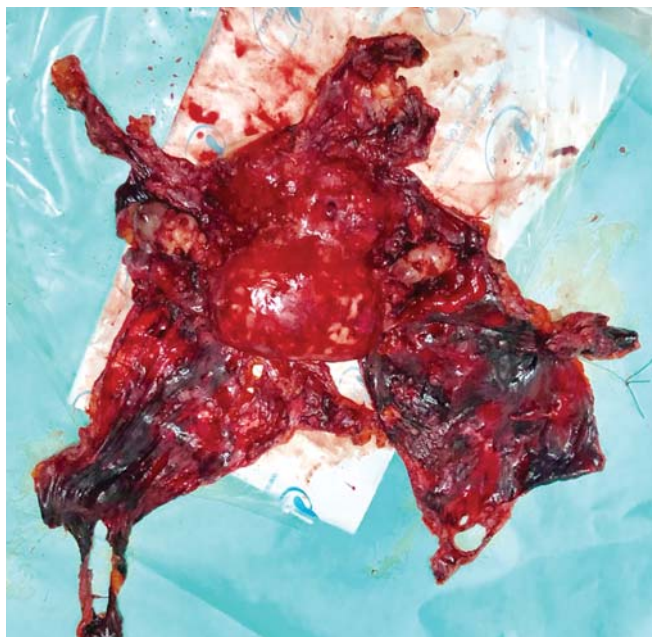


Рис. 4. Матка, опухолево измененные яичники

Из протокола операции следует отметить, что «асцита нет, явной диссеминации по брюшине нет, правый яичник четко не определяется, левый яичник опухолево изменен, размерами до 5 см. Отмечается остаточная опухолевая инфильтрация, охватывающая брюшину таза, прямую кишку, мочевой пузырь. Левый мочеточник проходит в толще опухолевого конгломерата. В подвздошных областях — патологически измененные лимфоузлы до 1,5 см. В аппендиксе — опухолевый узел около 4 см в диаметре, который насквозь прорастает брыжейку терминального отдела подвздошной кишки. По диафрагме справа сливная диссеминация 8×5×3 см, которая тесно прилежит к капсуле печени. Выделен правый мочеточник, прослежен до входа в мочевой пузырь. Левый мочеточник выделен из конгломерата путем его разделения надвое. В дистальной трети мочеточник истончен, жизнеспособен».

На что здесь следует обратить внимание: левый мочеточник, который по всем методам обследования описывался как инфильтрированный опухолью, был «выделен из конгломерата, путем его разделения надвое. В дистальной трети мочеточник истончен, жизнеспособен». Многократно описывалось, что высоко-

дифференцированным НЭО не свойственен инфильтрирующий характер роста.

Из протокола операции: «Отделена прямая кишка. Пересечено влагалище, удален узел из Дугласова пространства. Произведена полная тазовая лимфаденэктомия. Выполнена аппендэктомия с удалением опухолевого узла с резекцией брыжейки. Большой сальник отсечен от поперечно-ободочной кишки, удален вдоль большой кривизны желудка от печеночного узла до ворот селезенки. Мобилизована правая доля печени, удалены метастазы с правого купола диафрагмы со вскрытием правой плевральной полости. Дефект ушит. Операция радикальная».

### Макроскопическое исследование удаленного препарата:

1. Материал представлен фрагментом ткани шейки матки протяженностью 3,5 см. В стенке матки, практически циркулярно окружая ее, — разрастание опухолевой плотноватой ткани, врастающей извне в ткань шейки матки. Общие размеры препарата 5×5×4 см, опухолевые разрастания достигают толщиной 2,5 см. Тело матки с яичниками. Эндометрий гладкий, темно-красный. Миометрий толщиной 1,5 см. Яичники с обеих сторон кистозного строения, мягкой консистенции. Внутренняя поверхность кистозных структур гладкая, белесоватая. Имеются участки темно-красного цвета мягкой консистенции. К яичникам с обеих сторон прилежат опухолевые узлы плотной консистенции, дольчатого вида, белесоватого цвета, размерами от 1 до 2,5 см;

2. Лимфатические узлы слева. 3. Лимфатические узлы справа;

3. Большой сальник 50×20×1 см, представлен жировой тканью в небольшом количестве и множественными белесоватыми участками уплотнения от 0,3 до 0,6 см;

4. Поддиафрагмальная брюшина (метастаз) — фрагмент плотной ткани белесоватого розового цвета, размерами 7,5×4,5×2 см, со следами электроножа. На разрезах представлен разрастаниями плотной белесоватожелтой ткани гомогенного вида. Еще один фрагмент ткани мягкоэластичной консистенции 1,8×1,5×0,6 см, на разрезах белесоватого розового цвета;

5. Аппендикс с метастазом — препарат 4,5×3×2,5 см плотной консистенции. На разрезе червеобразный отросток, просвет его резко расширен за счет разрастания в нем белесовато-желтой ткани диаметром до 1,2 см, снаружи к нему прилежит опухолевый узел общими размерами 3,5×2,5×1,8 см без четких границ, располагается в брыжейке отростка.

**Заключение:** Во всех удаленных препаратах метастазы нейроэндокринной опухоли.

**Микроскопическое описание:**

1. В ткани шейки матки — врастающая извне опухоль солидно-альвеолярного строения, которую, с учетом проведенного ранее ИГХ исследования (№ 20192/19), следует расценивать как метастаз нейроэндокринной опухоли яичника. Эндометрий секреторного типа, миометрий без особенностей. Маточные трубы с фиброзированными стенками. В яичниках белые тела, простые кисты. Прилежащие к яичникам и врастающие в стенки маточных труб узлы имеют строение метастазов нейроэндокринной опухоли;

2. В 14 исследованных лимфатических узлах элементов опухоли не найдено;

3. В 11 исследованных лимфатических узлах элементов опухоли не найдено;

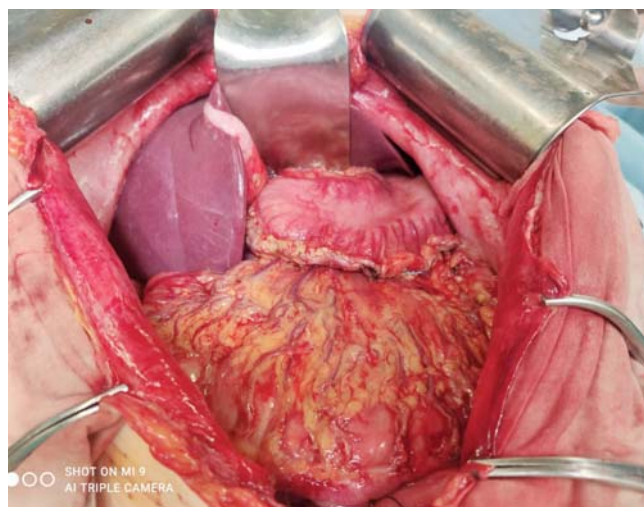
4. Узлы в большом сальнике имеют строение метастазов нейроэндокринной опухоли;

5. В брюшине — метастаз нейроэндокринной опухоли;

6. В стенке и брыжейке червеобразного отростке — метастаз нейроэндокринной опухоли.

**Заключение:** Множественные метастазы нейроэндокринной опухоли яичника в брюшной полости. Достоверных признаков лечебного патоморфоза не найдено.

**Иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала:** в стенке и брыжеечке червеобразного отростка, а также в яичниках, шейке матки, маточных трубах, большом сальнике и брюшине — разрастания опухоли солидно-альвеолярного строения из мономорфных клеток с эозинофильной цитоплазмой и округлыми ядрами, наиболее вероятно, высокодифференцированной нейроэндокринной неоплазии. С целью верификации



**Рис. 5.** Вид брюшной полости после удаления большого сальника

диагноза проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к chromogranin A, synaptophysin, CD56, CK18, CDX-2, PDX-1, INSM-1, serotonin, PR, ER, Ki-67 (MIB-1). Результаты. Клетки опухоли диффузно и интенсивно экспрессируют chromogranin A, synaptophysin, CD56, CK18, INSM-1 (ядерная реакция). Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 составляет в «hot spots» 7%. В клетках опухоли отсутствует экспрессия CDX-2, PDX-1, serotonin, PR (единичные позитивные ядра), ER (абберантная экспрессия в цитоплазме).

**Заключение:** морфологические и иммуногистохимические характеристики метастатических образований соответствуют диагнозу нейроэндокринной опухоли Grade 2 (НЭО G2, индекс Ki-67 — 7%), с учетом клинических данных, наиболее вероятно, НЭО G2 яичника. Органоспецифические особенности клеточного иммунофенотипа в исследованном материале не определяются.

После операции отмечена нормализация уровня серотонина, пациентке продолжена терапия аналогами соматостатина. Рекомендовано выполнение ПЭТ-КТ с Ga68 DOTA-TATE через 3 месяца после операции для определения распространенности опухолевого процесса.

Таким образом, первичные НЭО редко встречаются в органах женской репродуктивной системы, включая яичники, и поэтому

представляют собой сложную клиническую проблему. Диагностические подходы, морфологические и иммуногистохимические особенности данной категории опухолей, а также варианты их лечения требуют дальнейшего изучения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Dotto J. et al* (2008). Primary or Secondary? Genotyping Confirmation of an Ovarian Primary Carcinoid Tumor. *International Journal of Gynecological Pathology*, 27(1), 33–36
2. *Gardner G.J. et al* (2011). Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecologic Oncology*, 122(1), 190–198
3. *Caplin M.E. et al* (1998). Carcinoid tumour. *The Lancet*, 352(9130), 799–805
4. *Rindi G. & Bordi C.* (2005). Aetiology, molecular pathogenesis and genetics. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 19(4), 519–534
5. *Modlin I.M. et al* (2008). Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The Lancet Oncology*, 9(1), 61–72
6. *Ignat Drozdov et al* (2009) Nikolai Konstantinovich Kulchitsky (1856–1925). *J Med Biogr.* 2009 Feb;17(1):47–54.
7. *A G Pearse* (1974) The APUD cell concept and its implications in pathology. *Pathol Annu* 1974;9(0):27–41
8. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182–188. doi: 10.1111/his.13975. Epub 2019 Nov 13.
9. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4.
10. *Reed N.S. et al* (2014). Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Carcinoid Tumors of the Ovary. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24, S35–S41
11. *Robboy S.J. et al.* Insular carcinoid primary in the ovary. A clinicopathologic analysis of 48 cases. *Cancer* 1975;36:404–18
12. *Muller K.E. et al* (2015). Ovarian Strumal Carcinoid Producing Peptide YY Associated With Severe Constipation. *International Journal of Gynecological Pathology*, 34(1), 30–35.
13. *Muller K.E. et al* (2015). Ovarian Strumal Carcinoid Producing Peptide YY Associated With Severe Constipation. *International Journal of Gynecological Pathology*, 34(1), 30–35
14. *Borghese M. et al.* Metastatic Bilateral Strumal Carcinoid: A Case Report and Review of the Literature. *Anticancer Res*, 2019. 39(9): p. 5053–5056; *Armes J.E. and A.G. Ostor*, A case of malignant strumal carcinoid. *Gynecol Oncol*, 1993. 51(3): p. 419–423
15. *J. Soga et al.* Carcinoids of the ovary: an analysis of 329 reported cases 2000 Sep; 19(3):271–80
16. *Howitt B.E. et al* (2017). Pathology of Neuroendocrine Tumours of the Female Genital Tract. *Current Oncology Reports*, 19(9)
17. *Robboy S.J. et al* (1974). Carcinoid metastatic to the ovary. A clinicopathologic analysis of 35 cases. *Cancer*, 33(3), 798–811; *Dotto J. et al* (2008). Primary or Secondary? Genotyping Confirmation of an Ovarian Primary Carcinoid Tumor. *International Journal of Gynecological Pathology*, 27(1), 33–36
18. *Talerman A.* Germ cell tumors of the ovary. In: *Kurman RJ, ed. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York, NY: Springer, 2001:1006–12
19. *J. Soga et al.* Carcinoids of the ovary: an analysis of 329 reported cases, *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 19 (3) (2000) 271–280 Sep
20. *Jalid Sehouli et al.* Neuroendocrine Neoplasms of the Ovary: A Retrospective Study of the North Eastern German Society of Gynecologic Oncology (NOGGO). 2016 Mar; 36 (3):1003–9.
21. *Nasioudis D. et al* (2020). Primary malignant ovarian carcinoid; management and outcomes. *Gynecologic Oncology*
22. *Gardner G.J. et al* (2011). Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecologic Oncology*, 122(1), 190–198
23. *Fox D.J. et al.* Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart*. 2004;90:1224–28
24. *Simões-Pereira, J., Wang, L.M., Kardos, A., & Grossman, A.* (2017). Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease as Manifestations of Non-Metastatic Ovarian Neuroendocrine Tumour. *Acta Médica Portuguesa*, 30(5), 421
25. *Reed N.S. et al.* (2014). Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Carcinoid Tumors of the Ovary. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24, S35–S41.

**АВТОРЫ**

*Емельянова Галина Сергеевна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения России, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1., e-mail: docgalina@mail.ru

*Emelianova Galina S.*, PhD, Docent, Department of Oncology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127473, Moscow, Delegatskaya st., 20/1, e-mail: docgalina@mail.ru

*Багрова Светлана Геннадьевна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 ФГБУ «Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: s.bagrova@mail.ru

*Bagrova Svetlana G.*, PhD, Senior Researcher of the department of chemotherapy №1, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Blokhina», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: s.bagrova@mail.ru

*Маркович Алла Анатольевна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-консультативного отделения ФГБУ «Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: a-markovich@yandex.ru

*Markovich Alla A.*, PhD, Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Blokhina», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: markovich@yandex.ru

*Евдокимова Екатерина Вадимовна*, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 ФГБУ «Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: ekaterinagalinovna@gmail.com

*Evdokimova Ekaterina V.*, PhD student of the department of chemotherapy №1, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Blokhina», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: ekaterinagalinovna@gmail.com

*Делекторская Вера Владимировна*, доктор медицинских наук, заведующий отделом морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: delektorskaya@yandex.ru

*Delektorskaya Vera V.*, MD, PhD, the head of the pathology department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Blokhina», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: delektorskaya@yandex.ru

*Горбунова Вера Андреевна*, доктор медицинских наук, профессор, главный научный консультант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 ФГБУ «Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: veragorbounova@mail.ru

*Gorbunova Vera A.*, MD, Phd, Prof., Leading Researcher of the department of chemotherapy №1, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Blokhina», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: veragorbounova@mail.ru

*Артамонова Елена Владимировна*, доктор медицинских наук, заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 ФГБУ «Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: artamonovae@mail.ru

*Artamonova Elena V.*, MD, Phd, the head of the department of chemotherapy №1, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Blokhina», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: artamonovae@mail.ru

*Валиев Рамиз Камрадинович*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86, e-mail: Radiosurgery@bk.ru

*Valiev Ramiz K.*, Phd, Senior Researcher of Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginova, 111123, Moscow, Entusiastov sh, 86, e-mail: Radiosurgery@bk.ru

*Нурбердыев Максад Байраммухамедович*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86, e-mail: Nurberdyef@yandex.ru

*Nurberdiyev Maksat B.*, Phd, Researcher of Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginova, 111123, Moscow, Entusiastov sh, 86, e-mail: Nurberdyef@yandex.ru