

КРУПНОКЛЕТОЧНЫЙ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ

**Х. А. Сулейманова, Г. С. Емельянова, А. А. Маркович, Ю. Г. Паяниди,
А. С. Шевчук, К. И. Жордания, Е. Н. Артамонова**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Нейроэндокринные неоплазии (НЭН) — это группа крайне редких гетерогенных злокачественных новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной нейроэктодермы. НЭН поражают все органы, имеющие нейроэндокринные клетки, в том числе и органы женской репродуктивной системы, среди которых чаще всего диагностируются НЭН шейки матки, а именно крупноклеточный (КК НЭР) и мелкоклеточный (МК НЭР) нейроэндокринный рак. В мировой литературе описано всего 31 исследование, включающее 87 наблюдений КК НЭР шейки матки. Учитывая редкость данной патологии, в настоящее время нет отдельных рекомендаций по тактике их лечения, а также ретро- и проспективных исследований. В статье представлен обзор литературных данных за последние 30 лет, а также клиническое наблюдение больной крупноклеточным нейроэндокринным раком шейки матки, получавшей лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Ключевые слова: крупноклеточный нейроэндокринный рак (КК НЭР) шейки матки, лечение КК НЭР шейки матки, диагностика КК НЭР шейки матки.

LARGE CELL NEUROENDOCRINE CANCER OF THE CERVIX

**Kh. A. Suleymanova, G. S. Emelyanova, A. A. Markovich, Yu. G. Payanidi,
A. S. Shevchuk, K. I. Zhordania, E. N. Artamonova**

*Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation*

Neuroendocrine neoplasia is a group of extremely rare heterogeneous growths, derived from neuroendocrine cells of embryonic neuroectoderm. Neuroendocrine neoplasia affect all organs that have neuroendocrine cells, including the organs of female reproductive system, among which neuroendocrine neoplasia of the cervix, large cell and small cell neuroendocrine cancer in particular, are most commonly diagnosed. A total of 31 studies, including 87 observations of large cell neuroendocrine cancer of the cervix, are documented in the world academic literature. Given the rarity of this pathology, there are currently no specific guidelines on the strategy of their treatment, nor there are any retro- and prospective research. The paper provides an overview of literature data over the past 30 years, as well as a clinical observation of a patient with large cell neuroendocrine cancer of the cervix, who underwent treatment at Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Keywords: large cell neuroendocrine cancer of the cervix, diagnostics, treatment.

Введение

Нейроэндокринные неоплазии (НЭН) — это группа гетерогенных злокачественных новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной нейроэктодермы. НЭН поражают все органы, имеющие нейроэндокринные клетки, в том числе и органы женской репродуктивной системы. Являясь крайне редкими новообразованиями, НЭН женской репродуктивной системы составляют не более 1,2–2,4 % от всех случаев нейроэндокринных неоплазий [1]. За последние годы от-

мечен рост заболеваемости в данной нозологической группе, связанный, вероятнее всего, с улучшением диагностики и большей осведомленностью клиницистов в отношении этой патологии [2].

НЭН женской репродуктивной системы не отличаются особыми патогномичными симптомами, рентгенологическими и лабораторными признаками манифестации. У этих больных редки синдромы, обусловленные гиперпродукцией гормонов. В данной нозологической группе встречаются НЭН яичников,

молочных желез и эндометрия, реже влагалища и вульвы. Чаще всего диагностируются НЭН шейки матки, среди которых мелкоклеточные карциномы составляют 1–6 % всех наблюдений рака шейки матки, а крупноклеточные — 0,5–1 % всех случаев.

В мировой литературе описано всего 31 исследование, включающее 87 наблюдений крупноклеточного нейроэндокринного рака шейки матки, встречающегося значительно реже мелкоклеточного нейроэндокринного рака аналогичной локализации, которого на сегодняшний день насчитывается 3538 случаев, описанных в 147 исследованиях. Для его диагностики применяют стандартные для выявления нейроэндокринного рака шейки матки методы исследования: МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и грудной клетки с внутривенным контрастированием, а также морфологическая верификация.

Основными морфологическими методами диагностики являются гистологическое и иммуногистохимическое исследования, включающие определение нейроэндокринных маркеров, таких как синаптофизин, хромогранин, CD56, NSE [3]. Однако следует помнить, что некоторые нейроэндокринные карциномы (НЭК) могут слабо экспрессировать нейроэндокринные маркеры. Крупноклеточные (КК) НЭК шейки матки могут быть положительными по p63, p16 (положительны в большинстве случаев ВПЧ-ассоциированные НЭК) и фактору транскрипции щитовидной железы 1 (TTF-1) [4], обычно экспрессируемого тканью легкого и щитовидной железы. Кроме того, эти опухоли характеризуются высоким индексом пролиферации Ki-67. Гистологически данная форма карциномы шейки матки представлена более крупными ядрами в опухолевых клетках и повышенной митотической активностью [5]. В описанных в мировой литературе иммуногистохимических исследованиях образцов НЭК шейки матки 87,8 % случаев было положительных к синаптофизину, 90,2 % — к хромогранину, 85,0 % — к CD56, высокий уровень экспрессии индекса пролиферации Ki-67 отме-

чался более чем в 60 % наблюдений. Положительная иммунореактивность NSE и TTF-1 была обнаружена в 50 % случаев. Следует также упомянуть, что во всех исследованиях проводилось тестирование на наличие ВПЧ 16 и 18 типов, т.е. высокого онкогенного риска, которое оказалось положительным в 88–100 % случаев [12–18].

Стадируются крупноклеточные НЭК шейки матки по TNM (2017 г.) и FIGO (2018 г.), принятым для стадирования ненейроэндокринного рака шейки матки. Стандартизированных подходов к лечению крупноклеточного рака шейки матки в настоящее время не существует, имеющиеся данные экстраполированы из схем лечения крупноклеточных карцином других локализаций. Лечение их чаще всего является комплексным или комбинированным: применяют хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии с забрюшинной лимфаденэктомией с последующей адъювантной химиотерапией и/или лучевой терапией [6–11].

Из 87 описанных в мировой литературе и проанализированных нами клинических случаев КК НЭК шейки матки у 43 больных была диагностирована I стадия заболевания, и 39 (90,7 %) из них были прооперированы в различных объемах. Тридцати трем пациенткам была выполнена расширенная экстирпация матки с придатками, 5 пациенткам — экстирпация матки с придатками с биопсией сторожевых лимфатических узлов, одной пациентке — радикальная трахелэктомия. Лимфаденэктомия была выполнена в 28 случаях, но, к сожалению, более подробный анализ был представлен по 9 (32 %) из них. Так, пяти пациенткам была произведена тазовая лимфаденэктомия, четверем — тазовая и парааортальная лимфаденэктомия. Девять (20,9 %) пациенток получили только хирургическое лечение без какого-либо адъюванта. Химиотерапия была проведена 32 (74,4 %) больным, наиболее распространенные схемы включали препараты платины с Этопозидом или только препараты платины. Лучевая терапия была проведена 18 (41,9 %) пациенткам, из них 11 (61,1 %) больных получили дистанционную лучевую

терапию, 4 (22,2 %) больные — брахитерапию, а в трех случаях была проведена сочетанная лучевая терапия (16,7 %).

Из 15 пациенток со II стадией заболевания 2 (13,3 %) больным лечение не проводилось вообще, и нет информации об их дальнейшей судьбе. Из оставшихся 13 пациенток со II стадией процесса 7 (53,8 %) перенесли хирургическое лечение. Пяти больным выполнена расширенная экстирпация матки с придатками и лимфаденэктомией: двум пациенткам произведена тазовая лимфаденэктомия, трем больным — тазовая и парааортальная лимфаденэктомии. Двум пациенткам была выполнена только гистерэктомия. Десяти пациенткам (10/13; 76,9 %) проведена лучевая терапия, причем пять пациенток получили ее в адъювантном режиме. Из 6 (6/13; 46,1 %) нехирургических пациенток пять получили лучевую терапию с химиотерапией и одной пациентке провели только лучевую терапию. Большинству пациенток (6 (60,0 %)) была проведена дистанционная лучевая терапия, сочетанную лучевую и брахитерапию получили по 2 (20,0 %) больные.

Из пяти пациенток с III стадией заболевания одной было выполнено хирургическое лечение с последующей химиотерапией Цисплатином и Этопозидом, другой (20 %) проведена сочетанная лучевая терапия, двум (40 %) — химиолучевая терапия. Одна (20 %) больная отказалась от какого-либо лечения.

Из 24 пациенток с IV стадией заболевания три не получили никакого лечения. Только четыре (16,7 %) больные были оперированы с последующей адъювантной химиотерапией и две пациентки получили дополнительную внутрисполостную брахитерапию. Шесть (25 %) пациенток получили только лучевую терапию, всем остальным (58,3 %) была проведена химиотерапия, наиболее распространенным режимом был Цисплатин + Этопозид.

У четырех больных крупноклеточный рак шейки матки был диагностирован во время беременности (с 18 по 31 недели гестации) и клинически проявлялся в виде полипов [19–21]. Две из четырех пациенток решили пролонгировать беременность [19, 20]. Одна из них получила три курса неадъювантной

химиотерапии Цисплатином (50 мг/м²) и Этопозидом (100 мг/м²), затем — родоразрешение путем кесарева сечения в сроке 31 недели беременности с последующей гистерэктомией и адъювантной лучевой терапией [20]. Другой пациентке была произведена конизация шейки матки во время беременности с последующим хирургическим лечением в объеме радикальной гистерэктомии после срочных родов через естественные родовые пути [19]. Из двух пациенток, выбравших прерывание беременности, одна получала химиолучевую терапию, в то время как информация о судьбе другой пациентки не представлена [21].

Также хотелось бы обратить ваше внимание на описание клинического случая пациентки 27 лет со стадией IA1, которой была выполнена только радикальная абдоминальная трахелэктомия с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией [22]. Больная успешно забеременела и родила здорового ребенка весом 2,7 кг путем кесарева сечения в срок. Пациентка была жива и без признаков прогрессирования заболевания через шесть месяцев после родов.

В лечении крупноклеточного и мелкоклеточного рака легкого в настоящее время широко используются иммуноонкологические препараты, однако сведений об эффективности анти-PD-1/PD-L1-моноклональных антител при лечении нейроэндокринных крупноклеточных карцином шейки матки нами не найдено.

Данные о выживаемости в проведенных исследованиях были доступны для 70 случаев (80,4 %) из 87 при медиане наблюдения 24 месяца. За время наблюдения у 43 (61,4 %) из 70 пациенток отмечалось прогрессирование заболевания. В группе пациенток с прогрессированием зарегистрировано 38 (88,4 %) смертей в течение 12 месяцев. У 5 (11,6 %) пациенток прогрессирование было отмечено позднее: одна больная с IB1 стадией заболевания начала прогрессировать через 12,5 месяцев, другая пациентка с IIA1 стадией прогрессировала через 18 месяцев. Данные о других трех больных недоступны. Трех- и пятилетняя общая выживаемость составили 42 и 29 %

соответственно. Трех- и пятилетняя выживаемость без прогрессирования составили 36 и 25 % соответственно.

Многофакторный анализ по методу Каплана-Мейера показал, что такие параметры, как ранняя стадия заболевания по FIGO (I/II), проведенное любого объема хирургическое вмешательство с лимфодиссекцией значительно увеличивают общую и безрецидивную выживаемости у больных крупноклеточным раком шейки матки. Так, у пациенток, перенесших операцию, особенно с лимфаденэктомией, отмечалось на 77 % снижение риска прогрессирования заболевания по сравнению с пациентками, которым не проводилось хирургическое лечение. Возраст, химиотерапия и лучевая терапия не оказывали существенного влияния на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Метастатические КК НЭК шейки матки характеризуются агрессивным течением и крайне неблагоприятным прогнозом.

Таким образом, КК НЭК шейки матки относится к редкой патологии, и информации об этом заболевании в мировой литературе недостаточно для обработки в специальных онкологических программах, поэтому судить о его встречаемости и клинических проявлениях можно только по сообщениям отдельных крупных онкологических учреждений. Более того, до сих пор отсутствуют клинические рекомендации по ведению таких больных. Поэтому мы посчитали очень своевременным и целесообразным на конкретном клиническом примере рассмотреть основные этапы диагностики и лечения этого заболевания.

Клинический случай

Пациентка N., 33 лет, обратилась к гинекологу с жалобами на контактные кровянистые выделения из половых путей в течение месяца. При обследовании, по данным цитологического исследования мазков с шейки матки, были выявлены признаки атипии эпителия, по поводу чего была произведена биопсия шейки матки. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак. По данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, мат-

ка в anteflexio, anteversio, расположена срединно, размерами 68×55×53 мм. Зональная дифференцировка миометрия несколько снижена (соответствует фазе цикла). В передней стенке матки справа мелкий, до 8 мм, интерстициальный миоматозный узел. Эндометрий однородного сигнала до и после введения контрастного препарата, толщиной до 13 мм (соответствует фазе менструального цикла). Шейка матки нормальных размеров, зональная дифференцировка сохранена. Структура эндоцервикса несколько неоднородна на глубине до 4 мм до и после введения парамагнетика. В шейке матки единичные Наботовы кисты, размером не более 4 мм. Цервикальный канал не расширен. Яичники обычно расположены, в размерах не увеличены, с наличием множественных фолликулов в периферических отделах (в правом размером 2–9 мм, в левом 2–14 мм). В левом яичнике структура с МР-характеристиками желтого тела, размером 13 мм. В Дугласовом пространстве жидкость в незначительном количестве. Лимфатические узлы малого таза не увеличены. Мочевой пузырь наполнен туго, стенка его не изменена, конкрементов и новообразований не выявлено. Мочеточники на уровне исследования не расширены. Прямая кишка без особенностей. Параректальная клетчатка не изменена. Костных деструктивных изменений не выявлено. Заключение: гистологически подтвержденный плоскоклеточный рак шейки матки. МР-признаки инвазии стромы на глубину 3–5 мм. Вторичных изменений на исследуемом уровне не выявлено.

По данным других клинико-инструментальных методов исследования признаков регионарного и отдаленного метастазирования не выявлено. Учитывая данные проведенных обследований, гистологического исследования биопсийного материала (плоскоклеточный рак), данные гинекологического осмотра пациентке выставлен диагноз рак шейки матки cT1b1N0M0, Ib1 стадия. В одной из медицинских клиник г. Санкт-Петербурга больная была обсуждена на онкологическом консилиуме, по решению которого выполнена расширенная экстирпация матки с придатками, тазовая лимфаденэктомия, оментэктомия от 29.01.2019 г.

Гистологическое исследование операционного материала

Макроописание: матка с шейкой и придатками 9,0×4,0×3,5 см и краем влагалищной манжеты, циркулярно охватывающим шейку матки до 1,5×1,0×0,3 см. Шейка матки 5,5×3,0×3,0 см, представлена опухолевой тканью. Опухоль шейки матки до 5,5 см максимальным размером. Шейка матки в работу взята полностью. Циркулярный край резекции окрашен гистологической тушью. Полость матки расширена до 3 см, заполнена розовым содержимым. Эндометрий толщиной 0,7 см. Миометрий — до 1,5 см с диффузным муаровым рисунком. Маточные трубы симметричные, извитые, серого цвета до 9,0×0,5 см. Яичники без образований, не увеличены: правый до 2,5×2,0×2,0 см, левый до 2,0×2,0×1,5 см.

Микроописание: в препаратах, маркированных «лимфатические узлы справа», — 7 лимфоузлов с липоматозом и реактивными изменениями, метастазов карциномы не обнаружено; в препаратах, маркированных «лимфатические узлы слева», — 5 лимфоузлов с липоматозом и реактивными изменениями, метастазов карциномы не обнаружено; в препаратах, маркированных «край влагалищной манжетки», — фрагмент фиброзно-жировой ткани, покрытый многослойным плоским эпителием. Элементов роста опухоли не обнаружено.

В препаратах, маркированных «влагалищная порция шейки матки», определяется рост карциномы с фокусами железистой дифференцировки, максимальным размером до 5,5 см, глубиной инвазии до 1,0 см. Распространения на циркулярный край резекции не обнаружено; в препаратах, маркированных «цервикальный канал», — фрагменты шейки матки, покрытые цилиндрическим эпителием.

В препарате, маркированном «перешеек роста», карциномы не обнаружено; в препаратах, маркированных «эндометрий», «миометрий», — эндометрий с железами трубчатой и извитой формы, расположенными правильно. Эпителий желез цилиндрической формы, ядра вытянутой формы, апикальный отдел местами неровный, местами содержит клеточные выросты. В просвете части желез остатки секрета.

Матрикс стромы неравномерной плотности с участками выраженного отека, стромальные клетки имеют центрально расположенные ядра, светлую цитоплазму. В миометрии фокус эндометриоза. Роста карциномы не обнаружено. В препаратах, маркированных «маточная труба справа», — стенка маточной трубы с инволютивными изменениями, полнокровием, единичной паратубарной кистой; в препаратах, маркированных «маточная труба слева», — стенка маточной трубы с инволютивными изменениями, полнокровием, единичной паратубарной кистой. В яичниках — желтые тела, множественные фолликулярные кисты.

Проведено **иммуногистохимическое исследование:** клетки опухоли не экспрессируют CK5/6 и S100. Клетки опухоли с диффузной экспрессией Synapthophysin, ChromograninA, CD56. Индекс пролиферации Ki67 — 97%. PD-L1 статус положительный, CPS = 7. Позитивная реакция MSH2, MSH6, PMS2, MLH1. РП-0 баллов, РЭ — 0 баллов. Рецепторы соматостатина 2-го и 5-го типов положительные на 80 и 70 % соответственно.

Заключение: морфоиммунофенотип опухоли соответствует нейроэндокринной крупноклеточной опухоли шейки матки.

Пациентка повторно обсуждена на онкологическом консилиуме, учитывая стадию заболевания (pT1b2N0M0, Ib3 стадия), данные патоморфологического исследования операционного материала, объем проведенного хирургического вмешательства, больной в послеоперационном периоде проведен курс сочетанной лучевой терапии: дистанционная лучевая терапия на зоны регионарного метастазирования и малый таз в марте-апреле 2019 г. СД 50Гр, РД 2Гр. с последующей внутривлагалищной терапией по длиннику влагалища СД 20Гр, РД 5Гр. Адьювантная химиотерапия не назначена, пациентка оставлена под динамическим наблюдением онколога по месту жительства.

При плановом обследовании в январе 2020 г. выявлено прогрессирование заболевания: метастазы в подвздошных лимфатических узлах справа, правой почке с инвазией почечной вены, в легких и лимфатических узлах средостения, максимальными размерами до 10–15 мм.

С учетом данных анамнеза и результатов ИГХ исследования, по решению онкоконсилиума пациентке проведено 4 курса лекарственной терапии по схеме Этопозид 120 мг/м² + Карбоплатин AUC5 с 16.01.2020 г. по 18.05.2020 г. с положительной динамикой в виде уменьшения размеров очагов в средостении по данным медицинской документации.

Пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н.Блохина» МЗ РФ, где по данным ПЭТ/КТ от 20.07.2020 г. определялись очаги патологического накопления 18F-ФДГ: преимущественно по периферии конгломерата лимфоузлов паратрахеально справа с распространением на верхние отделы корня правого легкого с max SUV 15,70 размерами 4,0×3,8×5,8 см (рис. 1); в конгломерате лимфатических узлов правой бронхопультмональной группы (с аналогичным вышеуказанному узлу характером накопления РФП) до max SUV 14,52 до 3,8×2,4×4,5 см (рис. 2); в очагах и фокусах уплотнения в легких: справа в S6 с max SUV 1,46 до 0,8 см, в S8 с max SUV 12,97 до 2,4×1,5 см, в S9 с max SUV 9,33 до 1,6×1,4 см, в S10 с max SUV 16,07 до 2,0 см, и слева в S9 с max SUV 17,33 до 2,7×2,2 см, и в S10 с max SUV 4,79 до 0,9 см. Определялось неравномерное интенсивное накопление РФП по ходу послеоперационного рубца передней брюшной

стенки до max SUV 7,59, отдельные участки уплотнения — до 1,2 см. Определялось очаговое накопление РФП в единичных паховых лимфоузлах справа до max SUV 3,77, размерами до 1,1 см (рис. 3, 4).

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н.Блохина» Минздрава России пациентка была представлена на клинической конференции отделения лекарственных методов лечения. Учитывая изменения на ПЭТ/КТ и морфологическую характеристику опухоли, рекомендовано продолжить лекарственную терапию по схеме Этопозид 120 мг/м² + Карбоплатин AUC5 с применением иммунотерапии препаратом Атезолизумаб 1200 мг и биотерапии Октреотидом-депо 30 мг 1 раз в 28 дней. Пациентке проведено шесть курсов лекарственной терапии по назначенной схеме, последнее введение Атезолизумаба было 07.01.2021 г. Всего десять введений ЕС, шесть введений Атезолизумаба.

По данным контрольного обследования от января 2021 г., наблюдалась стабилизация ранее выявленных метастатических очагов в грудной клетке и были выявлены новые очаги в лобных, височных и затылочной областях головного мозга вторичного характера максимальными размерами до 15,5×12×15 мм, по поводу которых проведена стереотаксическая лучевая терапия (Гамма-нож) от 17.02.2021 г.

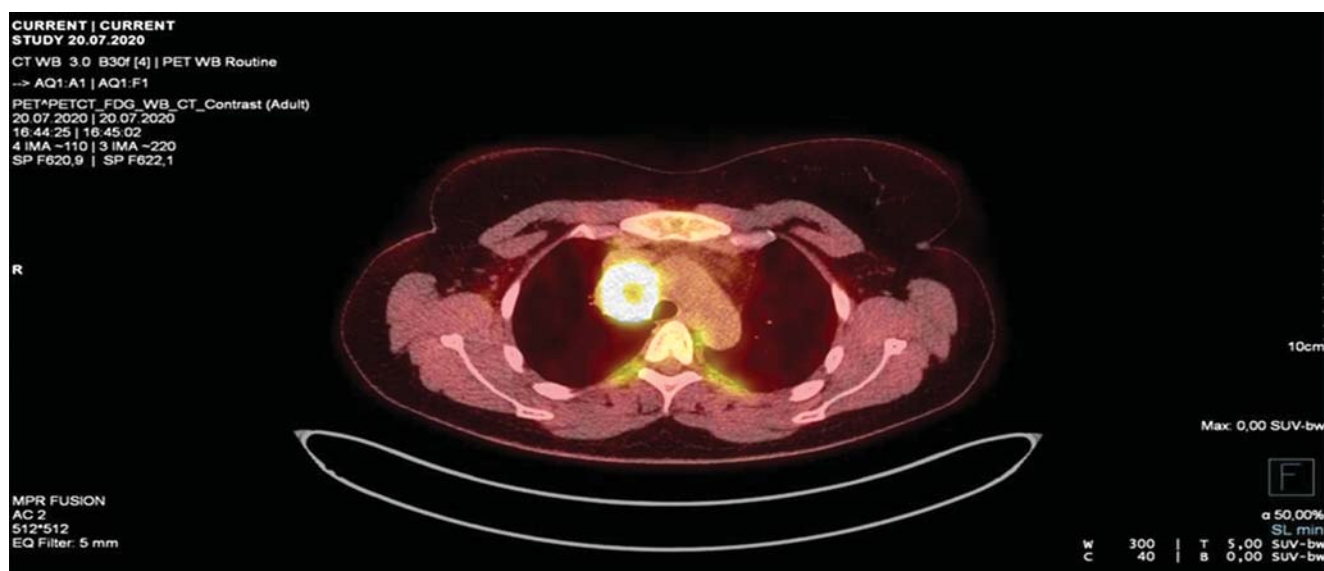


Рис. 1. Комбинированные ПЭТ/КТ-изображения с 18F-ФДГ, гиперфиксация 18F-ФДГ преимущественно по периферии конгломерата лимфоузлов паратрахеально справа с распространением на верхние отделы корня правого легкого с max SUV 15,70 размерами 4,0×3,8×5,8 см.

Опухоли шейки матки

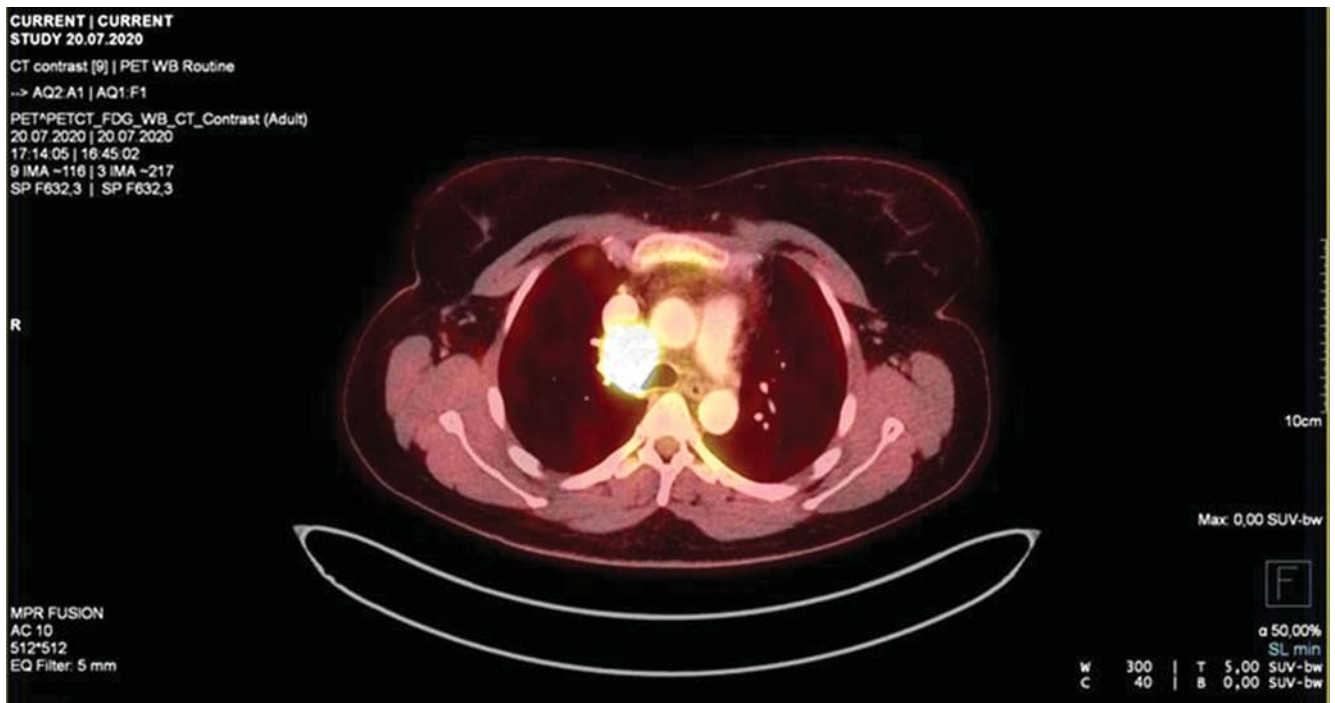


Рис. 2. Комбинированные ПЭТ/КТ-изображения с ^{18}F -ФДГ, гиперфиксация ^{18}F -ФДГ в конгломерате лимфатических узлов правой бронхопульмональной группы до max SUV 14,52 до $3,8 \times 2,4 \times 4,5$ см.

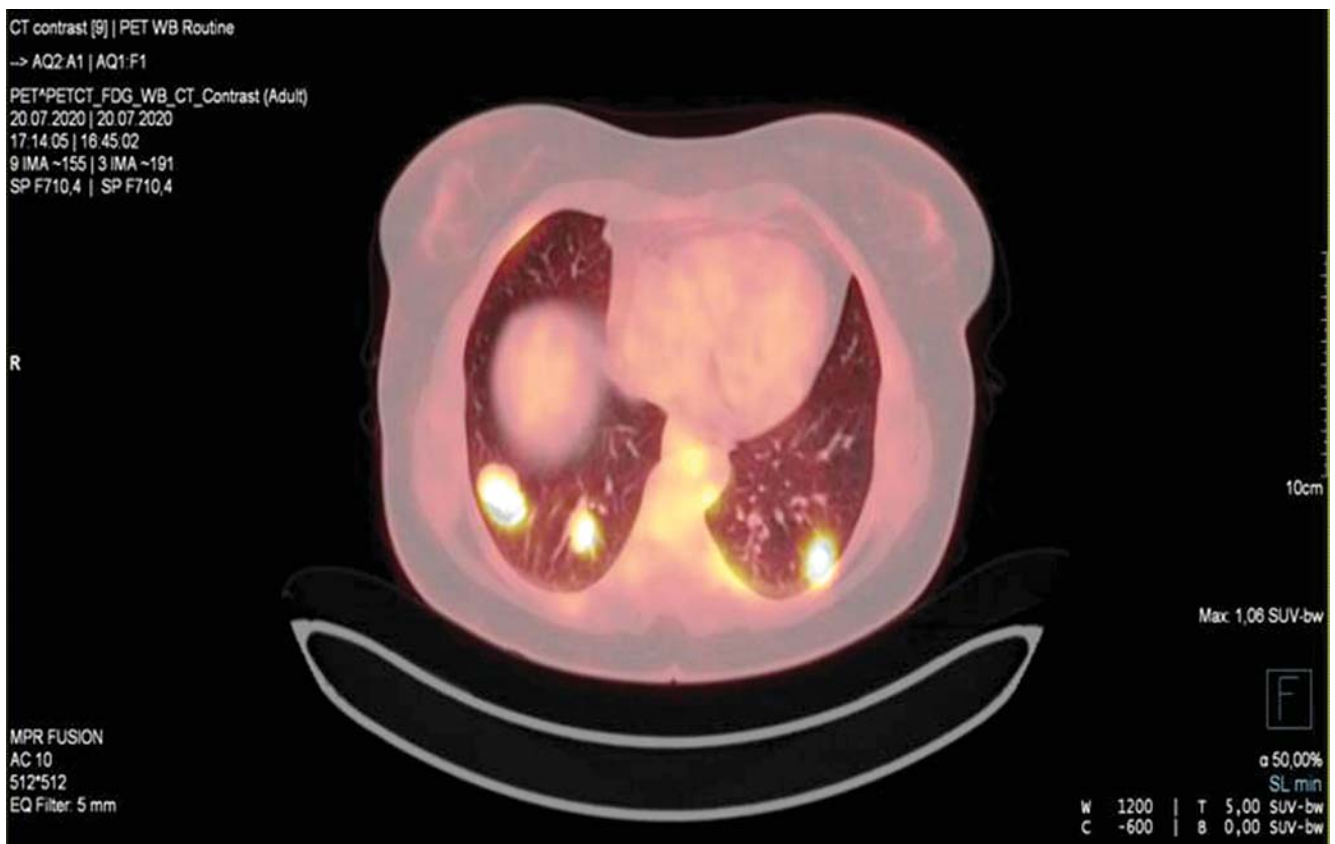


Рис. 3. Комбинированные ПЭТ/КТ-изображения с ^{18}F -ФДГ, гиперфиксация ^{18}F -ФДГ в очагах и фокусах уплотнения в легких справа в S6 с max SUV 1,46 до 0,8 см, в S8 с max SUV 12,97 до $2,4 \times 1,5$ см, в S9 с max SUV 9,33 до $1,6 \times 1,4$ см, в S10 с max SUV 16,07 до 2,0 см.



Рис. 4. Комбинированные ПЭТ / КТ-изображения с ^{18}F -ФДГ, гиперфиксация ^{18}F -ФДГ в очагах и фокусах уплотнения в легких слева в S9 с max SUV 17,33 до 2,7×2,2 см, и в S10 с max SUV 4,79 до 0,9 см.

Принято решение о назначении второй линии лекарственной терапии по схеме CAV: Циклофосфамид+Доксорубин+Винкристин с биотерапией аналогами соматостатина, проведено два курса с 15.03.2021 г. по 07.04.2021 г. с отрицательной динамикой по данным ПЭТ/КТ от 21.04.2021 г. На серии томограмм органов грудной клетки определялись конгломераты увеличенных лимфатических узлов с патологической фиксацией РФП: паратрахеально справа до 61×61×79 мм SUV max 15,29; бифуркационно размерами 51×44 мм SUV max 14,77; в корне правого легкого лимфоузел размерами 21×21 мм SUV max 9,98. В легких визуализировались мягкотканые образования неправильной формы с гиперфиксацией РФП в субплевральных отделах S6 правого легкого прежними размерами 8×7 мм с SUV max 1,73; в медиальных отделах S6 правого легкого размерами 39×37 мм (SUV max 15,98). В S 8/9 правого легкого с тенденцией к слиянию общими размерами до 33×35 мм SUV max 12,27. В S10 пра-

вого легкого размерами 20×21 мм SUV max 11,86; в S9 правого легкого размерами 40×34 мм SUV max 13,83, в S9 левого легкого с тенденцией к слиянию общими размерами 31×31 мм SUV max 13,98; в S10 левого легкого размерами 18×15 мм SUV max 6,31. В полости таза визуализировались лимфатические узлы размерами 61×33 мм SUV max 13,92. В костной системе определялись очаги патологической фиксации РФП: в теле позвонка Th10 до 19×16 мм SUV max 10,58, в левой подвздошной кости очаг размерами 10×22 мм SUV max 6,79, в 9-м ребре справа до 10×7 мм SUV max 5,40.

Пациентка повторно обсуждена на консилиуме в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Учитывая неэффективность проведенной химиотерапии платиновыми препаратами и положительную динамику в анамнезе у пациентки при применении препаратов платины, рекомендована третья линия химиотерапии по схеме

Иринотекан 65 мг/м² + Цисплатин 75 мг/м² шесть курсов с биотерапией Соматулином Аутожелъ 120 мг п/к 1 раз в 28 дней шесть введений. Также назначена Золедроновая кислота 4 мг в/в капельно один раз в 28 дней четыре введения. Лечение завершено в сентябре 2021 г. с положительным эффектом в виде стабилизации очагов МТС в костях, уменьшения очагов в грудной клетке, черпалонадгортанной области. Через два месяца после завершения химиотерапии по данным комплексного обследования выявлен очаг в головном мозге до 0,5 см и в культе влагалища до 1 см. С учетом морфологических характеристик опухоли и ее чувствительности к препаратам платины, назначена лекарственная терапия по схеме Паклитаксел 175 мг/м² + Цисплатин 75 мг/м² + Бевацизумаб 7,5 г/кг шесть курсов с продолжением биотерапии Соматулином Аутожелъ 120 мг п/к один раз в 28 дней и введением Золедроновой кислоты 4 мг один раз в 28 дней. Далее пациентка в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России не обращалась. Со слов родственников, пациентка умерла в феврале 2022 г. Причина смерти неизвестна.

Таким образом, время без прогрессирования у данной пациентки составило 12 месяцев с момента начала лечения в январе 2019 г. до первых признаков прогрессирования в виде метастазов в подвздошных лимфатических узлах справа, правой почке, легких и лимфатических узлах средостения в январе 2020 г. Далее пациентке назначено лечение согласно клинико-морфологическим данным с учетом Ki-67 97 %, PD-L1 положительного статуса, положительных рецепторов соматостатина 2-го и 5-го типов. Использовались схемы с включением препаратов платины Карбоплатин, Цисплатин в различных комбинациях с Этопозидом, Иринотеканом, Паклитакселом, а также бесплатиновый режим CAV (Циклофосфамид + Доксорубицин + Винкристин), который оказался неэффективным. Проведена иммунотерапия анти-PD-L1-моноклональным антителом Атезолизумабом, биотерапия аналогами соматостатина Октреотидом-депо и Соматулином Аутожелъ, а также таргетная терапия Бевацизумабом. Самые лучшие результаты были получены при использовании препаратов Этопозид

+ Карбоплатин (10 курсов), которые были назначены в 1 линию химиотерапии. Данная схема является наиболее эффективной для этой когорты больных.

Следовательно, общая выживаемость данной пациентки составила 36 месяцев от начала лечения с января 2019 г. до момента смерти в феврале 2022 г., а время без прогрессирования составило 12 месяцев. Продолжительность жизни пациентки от начала прогрессирования до момента смерти составила 24 месяца, что в два раза выше средней продолжительности жизни от начала прогрессирования до момента смерти у других больных (~12 месяцев), по данным мировой литературы. Также мы можем предположить, что положительное влияние на увеличение продолжительности жизни этой больной оказали проведенные иммуно- и биотерапия, хотя в мировой литературе данных об их применении при крупноклеточном нейроэндокринном раке шейки матки нами найдено не было.

Генерализация процесса у этой больной, вероятнее всего, обусловлена отсутствием химиотерапии в адьювантном режиме после проведенного первичного хирургического лечения. В то время как в описанных в мировой литературе клинических случаях крупноклеточного нейроэндокринного рака шейки матки I стадии в 70 % наблюдений (30 пациенток из 43) была назначена адьювантная химиотерапия. Таким образом, данное клиническое наблюдение показало необходимость стандартизации подходов к лечебной тактике больных КК НЭР шейки матки с обязательным включением адьювантной системной химиотерапии, а также разработки показаний к назначению иммуно- и биотерапии.

Обсуждение

Нейроэндокринные карциномы шейки матки относятся к редким вариантам злокачественных новообразований этого органа с ограниченными в настоящий момент времени возможностями лечения ввиду своей немногочисленности. Информации о них в мировой литературе недостаточно для обработки и проведения ретроспективных исследований. Имеются противоречивые данные о потенциально более

благоприятном профиле крупноклеточного варианта нейроэндокринного рака шейки матки по сравнению с мелкоклеточным. Но из-за небольшого числа наблюдений (87 найденных нами случаев КК НЭК шейки матки в мировой литературе) сравнительный анализ данных двух гистологических подтипов (крупноклеточный, мелкоклеточный), в том числе сравнительный анализ их выживаемости, невозможен в виду вышеупомянутых причин. Однако Embry и соавт. продемонстрировали значительное улучшение выживаемости пациенток с ранней стадией крупноклеточной НЭК шейки матки, а также для тех, кто получил помимо хирургического лечения системную химиотерапию на основе препаратов платины (либо в монорежиме, либо в комбинации с Этопозидом) на любом этапе лечения [23]. Следует отметить, что на сегодняшний день отсутствуют протоколы лекарственного лечения крупноклеточного нейроэндокринного рака шейки матки, а используемые схемы экстраполированы из схем лечения КК НЭК других локализаций [24–25].

Стандартный подход в лечении для ранних стадий крупноклеточных нейроэндокринных карцином шейки матки малых размеров (<4 см) включает в себя сочетание радикальной хирургии и системной химиотерапии на основе препаратов платины, в основном в комбинации с Этопозидом, с лучевой терапией или без нее. При злокачественных новообразованиях размерами более 4 см некоторые исследователи отдают предпочтение неoadьювантной химиотерапии с последующим хирургическим этапом [25]. При местнораспространенном заболевании обычно предполагается химиолучевая терапия с последующей химиотерапией Цисплатином/Этопозидом (4–6 курсов), тогда как пациенткам с отдаленными метастазами обычно назначают первичную системную химиотерапию, чаще всего по схеме Цисплатин/Этопозид [24].

Крупноклеточный нейроэндокринный рак шейки матки характеризуется повышенной частотой лимфоваскулярной инвазии, поражением лимфатических узлов и ранним появлением отдаленных метастазов по сравнению с такими гистологическими подтипами, как аденокарцинома и плоскоклеточный рак шейки матки [26]. Поражение лимфатических узлов счи-

тается критически неблагоприятным фактором у пациенток данной подгруппы [25]. Zhang и соавт. сообщают о метастазах в лимфатических узлах у 31,5 % пациенток с НЭК, перенесших радикальную гистерэктомию с лимфаденэктомией, при этом поражение лимфатических узлов в значительной степени ухудшило их прогноз. Пациентки, как с крупноклеточным, так и мелкоклеточным нейроэндокринным раком шейки матки, с отрицательным статусом лимфатических узлов, не получавшие лучевую терапию, имели значительно лучшую выживаемость по сравнению с группой пациенток, кому проведена лучевая терапия в любом варианте [27]. Это можно объяснить тем, что пациентки, получавшие лучевую терапию, несмотря на отрицательный статус лимфатических узлов, имели другие дополнительные неблагоприятные факторы, которые требовали адьювантного лечения и параллельно негативно влияли на выживаемость. Хирургическое вмешательство и лимфаденэктомия, наоборот, независимо положительно связаны с ремиссией и выживаемостью, в отличие от нехирургических методов лечения: лекарственной и лучевой терапии. Это может быть связано с систематической ошибкой отбора пациенток, поскольку в нерандомизированных ретроспективных исследованиях только операбельные пациентки ранних стадий и с благоприятными профилями заболевания были идентифицированы как кандидаты на хирургическое вмешательство. А пациентки с дополнительными неблагоприятными факторами риска получали химиотерапию или лучевую терапию.

Установлена взаимосвязь между ВПЧ-инфекцией высокого онкогенного риска (16-й и 18-й подтипы) и развитием нейроэндокринной карциномы шейки матки. Зарегистрированная распространенность ВПЧ в образцах НЭК колеблется от 50 до 100 % [28]. Castle и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что ВПЧ 16-го или 18-го онкогенного подтипов выявляются у 88–100 % пациенток с крупноклеточной и мелкоклеточной нейроэндокринной карциномой шейки матки, что отчетливо указывает на решающее значение пути вирусного канцерогенеза при нейроэндокринных подтипах опухолей шейки матки [29].

Заключение

Таким образом, нейроэндокринные карциномы шейки матки, в частности крупноклеточный подтип, как и упоминалось ранее, является

редким, плохо изученным и опасным заболеванием, требующим особого внимания и представляющим собой актуальную проблему для клиницистов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Kefeli M., Usubutun A. An Update of Neuroendocrine Tumors of the Female Reproductive System. Turk patoloji dergisi. 2015;31 (Suppl 1):128–44.
2. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) яичников / Г. С. Емельянова, С. Г. Багрова, А. А. Маркович, Е. В. Евдокимова, В. В. Делекторская, В. А. Горбунова, Е. В. Артамонова, Р. К. Валиев, М. Б. Нурбердыев // Онкогинекология. 2021. № 1. С. 14–25.
3. Симоненко В. Б., Дулин П. А., Маканин М. А. Нейроэндокринные опухоли. М., 2010. С. 6, 16.
4. Elsharif S, Odisio EGLC, Faria S, Javadi S, Yedururi S, Frumovitz M, et al. Imaging and staging of neuroendocrine cervical cancer. Abdom Radiol (New York). 2018;43(12):3468–78.
5. Kurman R. J., Carcangiu M. L., Herrington S, Young R. H. WHO classification of tumours of female reproductive organs. IARC 2014.
6. Tempfer C. B., Tischoff I., Dogan A., Hilal Z., Schultheis B., Kern P., et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. BMC Cancer 2018;18(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4447-x>.
7. Erdem B. E., Çiğdem V., Sener G., Bahar M., Kursat Y. D., Izzet Y. Smear cytological features of large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix in pregnancy: A case report and review of the literature. Diagn Cytopathol 2019;47(2):137–41.
8. Hooker N., Mohanan S., Burks R. T. A Rare Presentation of Stage IV Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix with Metastasis to the Cranium. Case Rep Obstet Gynecol 2018; 2018:1–4.
9. Gil-Ibanez B., Regueiro P., Llubra E., Farinas-Madrid L., Garcia A., Diaz-Feijoo B. Challenges in the management of neuroendocrine cervical cancer during pregnancy: A case report. Mol Clin Oncol 2018;9(5):519–22.
10. Rajkumar S., Iyer R., Culora G., Lane G. Fertility sparing management of large cell neuroendocrine tumour of cervix: a case report & review of literature. Gynecol Oncol Rep 2016; 18:15–7.
11. Omori M., Hashi A., Kondo T., Tagaya H., Hirata S. Successful neoadjuvant chemotherapy for large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: A case report. Gynecol Oncol Case Rep 2014; 8:4–6.
12. Gil-Ibanez B., Regueiro P., Llubra E., Farinas-Madrid L., Garcia A., Diaz-Feijoo B. Challenges in the management of neuroendocrine cervical cancer during pregnancy: A case report. Mol Clin Oncol 2018;9(5):519–22.
13. Omori M., Hashi A., Kondo T., Tagaya H., Hirata S. Successful neoadjuvant chemotherapy for large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: A case report. Gynecol Oncol Case Rep 2014; 8:4–6.
14. Murakami R., Kou I., Date K., Nakayama H. Advanced composite of large cell neuroendocrine carcinoma and squamous cell carcinoma: a case report of uterine cervical cancer in a virgin woman. Case Rep Obstet Gynecol 2013; 2013:1–4.
15. Ko M-L., Jeng C-J., Huang S-H., Shen J., Chen S-C., Tzeng C-R. Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix associated with adenocarcinoma. Taiwanese J Obstet Gynecol 2007; 46(1):68–70.
16. Yun K., Cho N-P., Glassford G.N. Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a report of a case with coexisting cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus 16. Pathology. 1999; 31(2):158–61.
17. McCluggage W.G., Sargent A., Bailey A., Wilson G. E. Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix exhibiting TTF1 immunoreactivity. Histopathology 2007; 51(3):405–7.
18. Wang K-L., Wang T-Y., Huang Y-C., Lai J-Y., Chang T-C., Yen M-S. Human papillomavirus type and clinical manifestation in seven cases of large-cell neuroendocrine cervical carcinoma. J Formosan Med Associat = Taiwan yi zhi. 2009; 108(5):428–32.
19. Erdem B. E., Çiğdem V., Sener G., Bahar M., Kursat Y. D., Izzet Y. Smear cytological features of large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix in pregnancy: A case report and review of the literature. Diagn Cytopathol 2019; 47(2):137–41.
20. Gil-Ibanez B., Regueiro P., Llubra E., Farinas-Madrid L., Garcia A., Diaz-Feijoo B. Challenges in the management of neuroendocrine cervical cancer during pregnancy: A case report. Mol Clin Oncol 2018; 9(5):519–22.
21. Albores-Saavedra J., Martinez-Benitez B., Luevano E. Small cell carcinomas and large cell neuroendocrine carcinomas of the endometrium and cervix: polypoid tumors and those arising in polyps may have a favorable prognosis. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol 2008; 27(3):333–9.
22. Rajkumar S., Iyer R., Culora G., Lane G. Fertility sparing management of large cell neuroendocrine tumour of cervix: a case report & review of literature. Gynecol Oncol Rep 2016; 18:15–7.
23. Embry J. R., Kelly M. G., Post M. D., Spillman M. A. Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: prognostic factors and survival advantage with platinum chemotherapy. Gynecol Oncol 2011; 120(3):444–8.

24. Salvo G., Gonzalez Martin A., Gonzales N. R., Frumovitz M. Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2019; 29(6):986–95.
25. Burzawa J., Gonzales N., Frumovitz M. Challenges in the diagnosis and management of cervical neuroendocrine carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15(7):805–10.
26. Kitajima K., Kihara T., Kawanaka Y., Kido A., Yoshida K., Mizumoto Y., et al. Neuroendocrine carcinoma of uterine cervix findings shown by MRI for staging and survival analysis — Japan multicenter study. *Oncotarget*. 2020; 11 (40):3675–86.
27. Zhang X., Lv Z., Lou H. The clinicopathological features and treatment modalities associated with survival of neuroendocrine cervical carcinoma in a Chinese population. *BMC Cancer* 2019; 19(1):22.
28. Gadducci A., Carinelli S., Aletti G. Neuroendocrine tumors of the uterine cervix: A therapeutic challenge for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 2017; 144 (3):637–46.
29. Castle P. E., Pierz A., Stoler M. H. A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix. *Gynecol Oncol* 2018; 148(2):422–9.

АВТОРЫ

Сулейманова Хадиджат Аслановна, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, hadijatsuleymanova@gmail.com

Suleymanova Khadijat A., graduate student of Gynecologic oncology department of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: hadijatsuleymanova@gmail.com

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., 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

Маркович Алла Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, a-markovich@yandex.ru

Markovich Alla A., PhD, Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: markovich@yandex.ru

Паяниди Юлия Геннадиевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, paian-u@yandex.ru

Payanidi Ulia G., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Шевчук Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, oncogyn@live.ru

Shevchuk Aleksei S., PhD., head of Gynecologic oncology department of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: oncogyn@live.ru

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, kiazoz2@yandex.ru

Zhordania Kirill I., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

Артамонова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, artamonovae@mail.ru

Artamonova Elena V., M. D., Head of the Oncology Department of Drug Methods of Treatment (Chemotherapeutic) № 1 of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: artamonovae@mail.ru