

Мелкоклеточный рак шейки матки



В.П. Козаченко

ФГБУ «Российский онкологический научный центр
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Цель исследования – провести систематический анализ данных, представленных в современной литературе и касающихся подходов к диагностике и лечению мелкоклеточного рака шейки матки (РШМ).

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденные в PubMed по данной теме.

Результаты. Описаны эпидемиология, этиология, клиническая картина, диагностика мелкоклеточного РШМ и лечение больных с этой патологией. Опираясь на данные мировой литературы, автор проанализировал современные направления в лечении таких больных.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований по вопросу лечения больных с мелкоклеточным РШМ.

Ключевые слова:

мелкоклеточный рак шейки матки; хирургический, лекарственный и лучевой методы лечения

Cervical small-cell carcinoma

V.P. Kozachenko

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

Objective of the study – is to contact a systematic analysis of the data available in the current literature on the modern approaches to small cell carcinoma of the cervix.

Materials and methods. The review comprises the data from foreign and Russian academic articles found in PubMed on the subject having been published.

Results. The article provides a description of the epidemiology, clinical behavior, diagnosis and treatment of the small cell carcinoma of uterine cervical carcinoma. Base on the data, presented in world literature the author introduce and analyze the current guidelines for the treatment of such patients.

Conclusion. Further, research in this direction is required for the optimal treatment of small cell carcinoma.

Keywords:

cervical small-cell carcinoma; surgical, medical and radiological therapy

Впервые мелкоклеточный рак шейки матки (РШМ) в 1958 г. описали W.B. Wentz и J.W. Reagan. Эта довольно редкая патология. По данным медицинского центра Университета штата Кентукки, из 2021 пациентки с РШМ мелкоклеточная форма наблюдалась лишь в 25 (1,1%) случаях [1]. По результатам эпидемиологического исследования SEER, мелкоклеточный РШМ был диагностирован у 290 (1,05%) из 27 527 пациенток [2]. Согласно данным Японского общества акушеров и гинекологов, мелкоклеточный РШМ отмечен менее чем у 1% больных РШМ, в Корее заболевание имело место у 0,6% таких больных [3].

В настоящее время известно, что существуют 2 вида мелкоклеточного РШМ: плоскоклеточный рак и нейроэндокринная опухоль [1].

Этиология. В возникновении РШМ важнейшую роль играют вирусы папиллом человека (ВПЧ), чаще всего 16-го типа [4, 5]. При мелкоклеточном РШМ ВПЧ 16-го типа встречается значительно реже, чаще обнаруживается ВПЧ 18-го типа [6] – у 58% больных с данной патологией, а при плоскоклеточном раке – всего у 15% пациенток.

Большую роль в возникновении мелкоклеточного РШМ играет курение [7].

В отличие от мелкоклеточного РШМ эпителиального происхождения нейроэндокринная опухоль возникает из диффузно расположенных клеток эндокринной системы [1].

В 33% случаев мелкоклеточный РШМ положителен к нейроэндокринным маркерам (нейронспецифическая энолаза и хромогранин), в то время как остальные формы мелкоклеточного РШМ окрашиваются эпителиальными маркерами – цитокератином и эпителиальным мембранным антигеном [1].

Клиническая картина. Для мелкоклеточного РШМ обоих типов характерны признаки, встречающиеся и при других злокачественных новообразованиях шейки матки. Возраст больных колеблется от 21 года до 85 лет (средний возраст пациенток – около 50 лет) [1]. Заболевание проявляется в виде кровянистых выделений из половых путей или контактных кровотечений. Пациентки предъявляют жалобы на гнойные зловонные выделения из половых путей, боли внизу живота, лихорадку, похудание, нарушение функции соседних органов.

При осмотре в зеркалах при экзофитной локализации опухоли обнаруживаются разрастания, легко разрушающиеся при прикосновении. Другим проявлением заболевания может быть образование язвенной поверхности на экзоцервиксе различных размеров (до 6 см) [8]. Шейка матки увеличивается в размере, приобретает бочкообразную форму. При ректальном исследовании определяются инфильтраты в параметральной клетчатке.

Диагностика. Распознавание заболевания основывается на данных обычного гинекологического обследования, цитологического исследования мазков из экто- и эндоцервикса, хотя последние при мелкоклеточном РШМ могут быть менее информативны [8]. Важную в диагностическом отношении информацию можно получить при кольпоскопии и прицельной биопсии. Материал для гистологического исследования может быть получен и при конизации шейки матки.

О степени распространения опухолевого процесса можно судить по результатам дополнительных методов исследования: ультразвукового, рентгеновской компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, а также при сочетании методов.

Решающим методом диагностики является гистологическое исследование.

Микроскопически опухоль обоих типов состоит из мелких с четкими контурами клеток с гиперхромными ядрами, нарушенным ядерно-цитоплазматическим соотношением в сторону увеличения ядра, множественными митозами. При просмотре микропрепаратов ядрышки не видны. Ядра опухолевых клеток имеют круглую или веретенообразную форму.

При большом увеличении микроскопа в поле зрения встречаются 3 митоза и более. Площадь опухолевых клеток не превышает 160 мм², диаметр клеток составляет около 16,2 мм [9]. В опухоли встречаются участки обычного плоскоклеточного рака и аденокарциномы, но они не превышают 5% объема опухоли.

По гистологической картине опухоль напоминает мелкоклеточный рак легких.

При окрашивании по Гримелиусу в клетках определяются нейроэндокринные гормоны: адренкортикотропный гормон, инсулин, гастрин. Опухолевые клетки вырабатывают нейроэндокринные маркеры: нейроспецифическая энлаза, хромогранин, синаптофизин, цитокератины, полипептиды.

Однако клинически гормоны не проявляются, что может быть связано с их инактивацией или малым количеством [9].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПЛОСКОЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Лечение больных с мелкоклеточным раком плоскоэпителиального происхождения осуществляется в зависимости от стадии заболевания. В качестве лечебных мероприятий используются операция, облучение, химиотерапия [10].

Больным преинвазивным раком показана конизация шейки. При стадии IA1 показана гистерэктомия с сохранением яичников. При желании женщины сохранить репродуктивную функцию может быть выполнена конизация шейки матки. При стадии IA2 показана радикальная гистерэктомия с подвздошной лимфаденэктомией. При наличии противопоказаний к операции может быть проведена лучевая терапия.

Стадия IB1 является показанием к проведению радикальной гистерэктомии с тазовой лимфаденэктомией и последующей лучевой или химиолучевой терапией. Молодым больным может быть проведена трахелэктомия с тазовой лимфаденэктомией [10].

При стадии IB2 лечение больных следует начинать с проведения неоадьювантной химиолучевой терапии. Последующая операция заключается в выполнении радикальной гистерэктомии с тазовой лимфаденэктомией, после чего проводится лучевая (химиолучевая) терапия.

При стадии IIA проводится химиотерапия, аналогичная таковой при стадии IB2, с последующей химиолучевой терапией.

Больным с мелкоклеточным РШМ IIB стадии показано химиолучевое лечение, не исключена попытка комбинированного лечения.

При стадиях III–IV возможно проведение химиолучевой терапии [10].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛЬЮ

Характер лечебных мероприятий у больных с этой патологией прежде всего определяется стадией заболевания. В значительной мере он сходен с лечебной тактикой при мелкоклеточном раке легких.

При стадиях I–IIA и размерах опухоли <4 см на первом этапе рекомендованы радикальная гистерэктомия и тазовая лимфаденэктомия. Из-за большой склонности к генерализации процесса даже при ранних стадиях заболевания в последующем проводится химиотерапия этопозидом и цисплатином [11].

Если размер опухоли превышает 4 см, показаны проведение неоадьювантной химиотерапии этопозидом и цисплатином и облучение [12].

При стадиях IIB и IV рекомендуется химиолучевое лечение [12].

Как показали исследования J.M. Lee и соавт., радикальная гистерэктомия и химиотерапия при ранних стадиях заболевания достаточно эффективны. Подобного мнения придерживается и Si Kuju и соавт. [11].

Другое мнение высказывают W.J. Tian и соавт., J.G. Cohen и соавт., утверждающие, что адьювантная химиотерапия не улучшает прогноз заболевания [12].

Облучение головного мозга для профилактики его метастатического поражения в настоящее время рекомендуется использовать только при наличии метастазов в легких [14].

5-летняя выживаемость больных после проведенного лечения на I стадии – 51,5%, II стадии – 50,4%, III стадии – 13%, IV стадии – 6,1% [15].

По данным J.G. Cohen и соавт., ни одна больная, страдавшая нейроэндокринной опухолью шейки матки, не прожила 5 лет [12].

Метастазирование и рецидивирование. При мелко-клеточном РШМ метастазы возникают в 2 раза чаще даже при ранних стадиях опухолевого процесса. При этом опухоль чаще распространяется гематогенным путем. Локальный рецидив возникает только у 10% больных [16].

Факторы прогноза. Прогноз при мелко-клеточном РШМ зависит от стадии и распространенности опухолевого процесса, размеров опухоли, количества пораженных лимфатических узлов, а также от уровня хромогранина А [17, 18]. Следует отметить, что продолжительность жизни больных с этой опухолью значительно меньше, чем при соответствующих стадиях обычного РШМ. Так, выживаемость больных с мелко-клеточным РШМ I стадии составляет 36,8%, II–IVA стадий – 9,8%, IVB – 0% [12].

Медиана продолжительности жизни больных с ранними стадиями опухолевого процесса IA1–IB2 составляет 31,2 мес, при прогрессировании процесса она снижается до 6,4 мес.

Профилактика. Различают первичную и вторичную профилактику мелко-клеточного РШМ. Первичная профилактика состоит в предупреждении инфицирования женщин ВПЧ высокой степени онкогенного риска [10].

Вторичная профилактика заключается в выявлении предраковых состояний и их устранении для предупреждения возникновения злокачественной опухоли.

Однако вторичная профилактика затруднена из-за сложностей выявления заболевания мелко-клеточного РШМ на стадии предрака в связи с очень быстрым ростом опухоли [9].

Определенную роль в профилактике мелко-клеточного РШМ должна сыграть вакцинация против канцерогенных вирусов человека [10].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Козаченко Владимир Павлович – доктор медицинских наук, профессор, врач гинекологического отделения Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
E-mail: oncogyn@ronc.ru

ЛИТЕРАТУРА

- van Nagell J.R.Jr, Powell D.E., Gallion H.H. et al. Small cell carcinoma of the uterine cervix // *Cancer*. 1988. Vol. 62. P. 1568–1593.
- Chen J., Macdonald O.K., Gaffney D.K. Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111. P. 1394–1402.
- Chung H.H., Jang M.J., Jung K.W. et al. Cervical cancer incidence and survival in Korea: 1992–2002 // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2006. Vol. 16. P. 1833–1838.
- zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account // *Virology*. 2009. Vol. 384. P. 260–265.
- Киселев Ф.А. Вирусы папилломы человека и рак шейки матки // *Клиническая онкогинекология* / под ред. В.П. Козаченко. М.: Бином, 2015. С. 66–71.
- Wistuba I.I., Thomas B., Behrens C. et al. Molecular abnormalities associated with endocrine tumors of the uterine cervix // *Gynecol. Oncol.* 1999. Vol. 72. P. 3–9.
- Chang T.-C., Lai C.-H., Tseng C.-J. et al. Prognostic factors in surgically-treated small cell cervical carcinoma followed by adjuvant chemotherapy // *Cancer*. 1998. Vol. 83. P. 712–718.
- Gersell D.J., Mazoujian G. et al. Small-cell undifferentiated carcinoma of the cervix. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunocytochemical study of 15 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* 1988. Vol. 12, N 9. P. 684–698.
- Walker A.N., Mills S.E. et al. Cervical neuroendocrine carcinoma: a clinical and light microscopic study of 14 cases // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1988. Vol. 7, N 1. P. 64–74.
- Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Кузнецов В.В.. Рак шейки матки // *Клиническая онкогинекология* / под ред. В.П. Козаченко. М.: Бином, 2015. С. 109–177.
- 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. Vol. 19. P. 321–326.
- Cohen J.G., Kapp D.S., Shin J.Y. et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 203. P. 347e1–347e6.
- Tian W.J., Zhang M.Q., Shui R.H. Prognostic factors and treatment comparison in early-stage small cell carcinoma of the uterine cervix // *Oncol. Lett.* 2012. Vol. 3. P. 125–130.
- Wang K.L., Chang T.C., Jung S.M. et al. Primary treatment and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group study // *Eur. J. Cancer*. 2012. Vol. 48. P. 1484–1494.
- Naidoo J., Teo M.Y., Deady S. et al. Should patients with extrapulmonary small-cell carcinoma receive prophylactic cranial irradiation? // *J. Thorac. Oncol.* 2013. Vol. 8. P. 1215–1221.
- Kuji S., Hirashima Y., Nakayama H. et al. Diagnosis, clinicopathologic features, treatment, and prognosis of small cell carcinoma of the uterine cervix; Kansai Clinical Oncology Group/Intergroup study in Japan // *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 129. P. 522–527.
- Хохлова С.В., Никогосян С.О. Нейроэндокринные опухоли гинекологического тракта // *Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения* / под ред. В.А. Горбуновой. КОДЕКС, 2015. С. 389–403.