

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 618.146-006.88.04-036.1

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

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ШЕЙКИ МАТКИ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РМН, 115478, г. Москва

Редкие формы рака шейки матки, в частности светлоклеточная, мукоэпидермоидная, нейроэндокринные и другие, встречаются в 1–1,5% наблюдений и отличаются высокой степенью злокачественности и агрессивным течением заболевания. В статье представлены эпидемиология и патоморфологическая характеристика данных опухолей, выделены их основные маркеры. Также приведены основные виды лечения при указанной патологии и данные выживаемости пациенток в зависимости от вида проведенного лечения.

К л ю ч е в ы е с л о в а : нейроэндокринная опухоль, карциноид, хромогранин А, нейронспецифическая энлаза, CD56, синаптофизин.

NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE CERVIX

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

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

Rare form of cancer of the cervix, in particular clear-, mukoepidermoidnaya, neuroendocrine and other tumors occur only in 1–1.5% of cases and a high degree of malignancy and aggressive course of the disease. The article presents the epidemiology of these tumors, given the pathological characteristics, and the main markers of this type of tumors. Also the main types of treatment for this disease are shown, and survival data of patients depending on the type of the treatment is presented.

Key words: neuroendocrine tumor, carcinoid, chromogranin A, neuron-specific enolase, CD56, synaptophysin.

Как известно, гистологическая структура злокачественных новообразований шейки матки является одним из ведущих критериев, определяющих план лечения и прогноз заболевания. В большинстве (85%) случаев по микроскопическому строению злокачественные опухоли шейки матки относятся к плоскоклеточному раку и в 15–20% – аденокарциноме. Редкие формы рака шейки матки, в частности светлоклеточная, мукоэпидермоидная, нейроэндокринные и другие, встречаются в 1–1,5% наблюдений и отличаются высокой степенью злокачественности и агрессивным течением заболевания.

В последние годы заметно вырос интерес к нейроэндокринным опухолям (НЭО)* человека, в том числе и женских половых органов. Результаты эпидемиологических исследований показали, что заболеваемость НЭО независимо от локализации новообразования составляет 2–3 наблюдения на 100 000 населения. По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results, Research), с 1973 по 2002 г. из общего количества выявленных новообразований в мире на НЭО приходится только 2,2% [1–3]. При этом отмечается тенденция к повышению уровня заболеваемости за последние 30 лет. Ежегодный прирост составляет 3% [2, 3].

НЭО возникают из клеток нейроэндокринной системы человека (APUD-системы)**, расположенных практически во всех органах и тканях организма (центральной нервной системе, симпатических ган-

глиях, железах внутренней секреции, желудочно-кишечном тракте, почках, коже, тимусе, мочевых путях, плаценте и т. д.).

В норме клетки APUD-системы синтезируют ряд биогенных аминов и гормонов, в частности катехоламины, серотонин, гистамин, ацетилхолин, гормоны аденогипофиза (АКТГ, пролактин, СТГ), щитовидной и парашитовидных желез, гастропанкреатические гормоны и т. д. Эти медиаторы играют значительную роль в обмене веществ и во многом определяют электролитный баланс, мышечный и сосудистый тонус, процессы секреции и всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и др. [1, 4].

При возникновении НЭО клетки этих новообразований в избыточном количестве продуцируют характерные биогенные амины и гормоны, которые с легкостью экскретируются в кровеносное русло и определяют так называемый карциноидный синдром. Последний проявляется приливами, диффузной или пятнистой гиперемией кожи лица и верхней половины туловища, чувством жара, иногда тахикардией, снижением артериального давления и т. п. [1]. Эти новообразования отнесены к категории функционирующих НЭО. Вторая категория НЭО отличается низкой биологической, секреторной активностью опухолевых клеток, не имеет каких-либо клинических признаков болезни, чаще всего ее обнаруживают случайно [1, 4]. Эти НЭО отнесены к нефункционирующим опухолям. НЭО локализуются преимущественно в

Для корреспонденции: Тагибова Тамара Шахбудиновна – аспирант отд-ния гинекологии, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23 стр. 3, e-mail: assya21@mail.ru

*Синонимы НЭО – карциноид, эндокринная опухоль, APUD-ома, аргентафинома, карциноидная опухоль, нейрокарцинома.

**APUD: amine – амин; precursor – предшественник; uptake – поглощение; decarboxylation – декарбоксилирование.

ЖКТ (73,7%) и бронхолегочной системе (25,1%). В пределах ЖКТ большинство опухолей локализуется в тонкой кишке (28,7%), аппендиксе (18,9%) и прямой кишке (12,6%). Также их выявляют в поджелудочной железе, желчном пузыре, печени, половых органах. Нейроэндокринные новообразования женских половых органов составляют 0,92% общего количества НЭО.

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

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

Карциноидная опухоль шейки матки (карциноид) по клинко-морфологическим критериям схожа с карциноидом ЖКТ, но в отличие от них в большинстве случаев в шейке матки карциноидная опухоль представлена компонентом смешанной опухоли. Клетками карциноидной опухоли шейки матки вырабатываются более 10 биологически активных веществ, приводящих к синдрому Кушинга, карциноидному синдрому и гипогликемии, однако эндокринная симптоматика у таких больных развивается редко.

Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома шейки матки встречается крайне редко. Эта опухоль не имеет характерных клинических проявлений карциноидного синдрома. Крупноклеточная карцинома шейки матки при световом микроскопическом исследовании характеризуется обильной цитоплазмой, большим ядром, выраженным ядрышком, высокой митотической активностью. Отличается агрессивным течением и быстрым метастазированием. Самая частая форма НЭО шейки матки – мелкоклеточная карцинома. Эта опухоль встречается менее чем в 5% наблюдений общей популяции больных со злокачественными опухолями шейки матки [5, 6]. Возраст пациенток варьирует от 36 до 42 лет [5, 7, 8].

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

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

Чаще всего опухоль возникает в области эндоцервикса, характеризуется инвазивной формой роста, что в итоге приводит к бочкообразной гипертрофии шейки матки. Размер первичной опухоли может варьировать от 0,5 до 11 см, средний диаметр опухоли составляет 3 см. Как правило, большой размер первичной опухоли характерен для НЭО, имеющих смешанное строение. Мелкоклеточный рак шейки матки отличается также высокой лимфогенной и гематоген-

ной метастатической активностью [9–11]. При этом в доступной нам литературе описаны лишь единичные наблюдения, нет конкретных сведений о частоте возникновения отдаленных метастазов.

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

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

По перечисленным выше характеристикам мелкоклеточный рак шейки матки может быть диагностирован при цитологическом исследовании Пап-тест, и как дополнение — иммуноцитохимическим исследованием. Таким образом, мелкоклеточный рак шейки матки может быть выявлен при скрининге.

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

Характерными иммуногистохимическими маркерами НЭО шейки матки являются хромогранин А, нейронспецифическая энолаза, CD56 и синаптофизин.

Хромогранин А — это гликопротеин, который состоит из 439 аминокислотных остатков. Он является основным маркером НЭО. В норме хромогранин А экспрессируется всеми нейроэндокринными клетками, нейронами ЦНС и периферической нервной системы. Хромогранин А накапливается в крупных гранулах и секретируется вместе с пептидными гормонами и аминами. В результате расщепления хромогранина А образуются вазостатин, панкреостатин и хромостатин.

CD56 (NCAM-neural cell adhesion molecule) — молекула адгезии нервных клеток. В последнее время большое внимание уделяют изучению молекул клеточной адгезии (CD29 и CD56). Как известно, способность клеток злокачественных опухолей к инвазивному росту и метастазированию является основной в процессе развития и распространения опухоли, для реализации чего необходима утрата связи опухолевых клеток с внеклеточным матриксом и базальной мембраной. В норме клетки прикреплены друг к другу путем лигандно-рецепторных связей. Молекулы, участвующие в данном процессе, носят название молекул клеточной адгезии (cellular adhesion molecules — CAMs). В настоящее время известно несколько групп CAMs, представителями которых являются CD29 и CD56.

Интегрины играют важную роль в процессах межклеточных взаимодействий. Они принадлежат семейству гетеродимерных трансмембранных гликопротеинов. Эти молекулы участвуют в межклеточной адгезии, прикреплении клетки к базальной мембране и компонентам экстрацеллюлярного матрикса,

в том числе ламинину, фибронектину, коллагену и витронектину [12]. Интергины имеют значение в пролиферации, апоптозе и миграции клеток, метастазировании, ангиогенезе, тем самым способствуя прогрессированию опухолевого процесса [13–16]. Злокачественные опухоли могут характеризоваться как снижением, так и увеличением экспрессии CD29 [16]. НЭО характеризуются повышенной экспрессией CD56. Этот факт был использован при верификации опухоли иммуногистохимическим путем.

Синаптофизин является трансмембранным гликопротеидом, который впервые был выделен из нейронов головного и спинного мозга, нейромускульных соединений и сетчатки глаз. Он присутствует в клетках поджелудочной железы, медуллярного вещества надпочечников, других нейроэндокринных клетках. Синаптофизин участвует в формировании синаптических везикул. Предполагается его участие в образовании синаптических везикул и высвобождении нейротрансмиттеров. Экспрессию синаптофизина выявляют в нейроэндокринных клетках и, соответственно, в клетках НЭО. Распределение синаптофизина позволяет оценить степень дифференцировки и функциональную активность исследуемых клеток.

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

Лечение НЭО шейки матки

В настоящее время не существует единого мнения по поводу оптимальных подходов к лечению НЭО шейки матки. В мировой литературе имеются единичные сообщения о подобном опыте. В виду агрессивного характера опухоли чаще всего прибегают к комплексному лечению, включающему радикальное хирургическое вмешательство, химио- и лучевую терапию [17].

Примерно половина пациенток (45%) с нейроэндокринными карциномами шейки матки [9, 18] на момент хирургического стадирования опухолевого процесса имеют поражение регионарных лимфатических узлов.

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

Активно обсуждаются возможности химиотерапии. До конца прошлого века для лечения больных с НЭО шейки матки применяли схемы ЕС (этопозид/карбоплатин) и VAC (винкристин/адриамицин/циклофосфамид) [9].

В ретроспективном исследовании J. Lee и соавт. [7], в качестве химиотерапевтических агентов с 1997 по 2003 г. применяли блеомицин (В), карбоплатин (С), цисплатин (Р), 5-фторурацил (F), этопозид (Е), ифосфамид (I), винбластин (V), паклитаксел (Т). В качестве неоадьювантной химиотерапии исследовали схемы EP, TP, VPV, а для адьювантной химиотерапии — схемы EIP, FP, TI, TP.

A. Bermúdez и соавт. [18], J. Chan и соавт. [19] рекомендовали проведение химиотерапии в неоадьювантном режиме больным с опухолью больше 4 см в диаметре.

Неоадьювантная химиотерапия была рекомендована также при начальных стадиях болезни. Однако в исследовании J. Lee и соавт. [10] 11 пациенток с IB1-IIA стадиями опухолевого процесса, которым провели неоадьювантную химиотерапию, умерли от прогрессирования заболевания в течение двух лет.

Ввиду агрессивного течения мелкоклочечной карциномы шейки матки опухоли ряд авторов [20] рекомендуют проведение системной химиотерапии независимо от стадии заболевания. Оптимальным считается проведение режимов и схем химиотерапии, зарекомендовавших себя при лечении мелкоклочечного рака легкого, с включением препаратов платины и этопозидов [21]. Ведется поиск новых режимов химиотерапии, в том числе режимов с применением таргетных препаратов (гефитиниб, сорафениб, бевацизумаб и талидомид) [22].

Результаты проведенных исследований по оценке роли лучевой терапии в комплексном лечении больных с НЭО шейки матки показали, что облучение малого таза не приводит к увеличению показателей выживаемости пациенток с мелкоклочечной карциномой шейки матки [7].

Общая 5-летняя выживаемость при ранних стадиях опухолевого процесса для мелкоклочечного рака шейки матки составляет от 31,6 до 46,6%, при распространенных — от 0 до 14% соответственно [7, 19].

Показано, что прогноз заболевания зависит от стадии заболевания, размера первичной опухоли, наличия метастазов в лимфатических узлах и инвазии опухоли в строму шейки матки [23].

По мнению A. Bermúdez и соавт. [18], размер первичной опухоли является одним из основных факторов прогноза заболевания. При диаметре первичной опухоли менее 4 см клиническое течение болезни может быть схожим с таковым при плоскоклочечном раке шейки матки аналогичной стадии, общая выживаемость составляет 78%. Больные, у которых опухоль размером более 4 см в диаметре, имеют меньшую общую выживаемость — 18% ($p \leq 0,05$).

Наличие метастазов в лимфатических узлах при нейроэндокринных карциномах шейки матки является одним из ведущих неблагоприятных прогностических факторов. Так, при опухолевом поражении регионарных лимфатических узлов общая 5-летняя выживаемость составила 11%, при отсутствии метастатического поражения лимфатических узлов — 72%, ($p < 0,001$) [9, 24].

Пациентки с глубиной стромальной инвазии менее 1/3 толщины миометрия имеют лучшую 5-летнюю выживаемость, чем пациентки с более глубокой инвазией миометрия (100% против 34%, $p = 0,003$) [23].

При мономорфных НЭО шейки матки общая выживаемость выше, чем при смешанных карциномах, и, соответственно, составляет 54% против 19% ($p < 0,05$) [18].

Согласно результатам J. Lee и соавт. [7], лишь 10% пациенток были прооперированы радикально. В связи с этим прогностическое значение имеет и размер остаточной опухоли после хирургического лечения. Так, при диаметре остаточной опухоли менее 2 см общая выживаемость составила 58%, при размерах остаточной опухоли более 2 см — 21% ($p < 0,05$) [9].

У 6% больных с начальными стадиями заболевания (IB1—IIA стадии) отмечен рецидив заболевания, у 75% — отдаленные метастазы, у 19% — как местные, так и отдаленные проявления болезни [7].

Заключение

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

REFERENCES (ЛИТЕРАТУРА)

1. *Ceplin M., Kvols L.* (eds.) Neuroendocrine tumors: a guide for physicians (translation from English), Moscow., Practical medicine. 2011; 11; 17—19; 23; 37; 43; 54; 88; 100 (in Russian). (*Кэплин М., Кволс Л.* (ред.) Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей: [пер. с англ.] Москва: Практическая медицина. 2011; 11; 17—19; 23; 37; 43; 54; 88; 100.)
2. *Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.* A 5-decade analysis of 13, 715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003; 97(4): 934–59.
3. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), Program 2005 Public-use Data (1973–2002). National Cancer Institute, DC-CPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. National Cancer Institute, Bethesda, MD. (Released April 2005, based on the November 2004 submission.)
4. *Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A.* Neuroendocrine tumors. Moscow. 2010; 6, 16 (in Russian). (*Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А.* Нейроэндокринные опухоли. Москва. 2010; 6; 16.)
5. *Viswanathan A.N., Deavers M.T., Jhingran A., Ramirez P.T., Levenback C., Eifel P.J.* Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 27–33.
6. *Crowder S., Tuller.* Small cell carcinoma of the female genital tract. *Semin. Oncol.* 2007; 34: 57–63.
7. *Lee J.M., Lee K.B., Nam J.H.* et al. Prognostic factors in FIGO stage IB-IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: Results of a multi-center retrospective Korean study. *Ann Oncol.* 2008; 19: 321–6.
8. *Tsunoda S., Jobo T., Arai M.* et al. Small-cell carcinoma of the uterine cervix: A clinicopathologic study of 11 cases. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2005; 15:295–300.
9. *Boruta D.M., Schorge J.O., Duska L.A.* et al. Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 2001; 81: 82–7.
10. *Lee S.W., Nam J.H., Kim D.Y., Kim J.H., Kim K.R., Kim Y.M., Kim Y.T.* Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective matched case-control study. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2010; 20: 411–6.
11. *Chen J., MacDonald O.K., Gaffney D.K.* Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol.* 2008; 111: 1394–14.
12. *Ruoslahti E.* Integrins. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 1–5.
13. *Albelda S.M.* Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis. *Lab. Invest.* 1993; 68: 4–17.
14. *Kumar C.C.* Signaling by integrin receptors. *Oncogene*. 1998; 17: 1365–73.
15. *Clezardin P.* Recent insights into the role of integrins in cancer metastasis. *Cell. Mol. Life Sci.* 1998; 54: 541–8.
16. *Sanders R. J., Mainiero F., Giancotti F. P.* The role of integrins in tumorigenesis and metastasis. *Cancer Invest.* 1998; 16: 329–44.
17. *Reig Castillejo A., Membrive Conejo I., Foro Arnalot P., Rodríguez de Dios N., Algara López M.* Neuroendocrine small cell carcinoma of the uterine cervix. *Clin Transl Oncol.* 2010 Jul; 12 (7): 512–3.
18. *Bermudez A., Vighi S., Garcia A., Sardi J.* Neuroendocrine cervical carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82: 2–9.
19. *Chan J.K., Loizzi V., Burger R.A., Rutgers J., Monk B.J.* Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: A multivariate analysis. *Cancer*. 2003; 97: 568–74.
20. *Cohen J.G., Chan J.K., Kapp D.S.* The management of small-cell carcinomas of the gynecologic tract. *Curr Opin Oncol.* 2012 Sep; 24(5): 572–9. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283565ed6.
21. *Zivanovica O., Leitao M.M., Parkb K.J., Zhaob H., Diaza J.P., Konnerd J., Alektiar K., Chia D.S., Abu-Rustuma N.R., Aghajaniand C.* Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy. *Gynecologic Oncology*. Volume 112, Issue 3, March 2009; 590–3.
22. *Rossi A., Maione P., Palazzolo G., Sacco P.C., Ferrara M.L., Falanga M., Gridelli C.* Review New targeted therapies and small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2008 Sep; 9 (5): 271–9.
23. *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 January; 3 (1): 125–130. Published online 2011 October 12. doi: 10.3892/ol.2011.439
24. *Kim Y.B., Barbuto D., Lagasse L.D., Karlan B.Y.* Successful treatment of neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix metastatic to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 1996 Sep; 62 (3): 411–4.

Поступила 07.06.13