

**Лечение рака**  
Ведущим онкологом Израиля



Профессор  
**Моше Инбар**

Полное онко-обследование и  
составление протокола лечения  
5476\$ (4 дня)

**ЗАПИСЬ НА ЛЕЧЕНИЕ**

– **Нейроэндокринный рак шейки матки: особенности и сложности дифференциальной диагностики**

**Должиков Александр Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор Белгородского государственного национального исследовательского университета, заведующий отделением Онкоморфологии Белгородского областного патологоанатомического бюро, руководитель научно-образовательного центра Прикладной иммуноморфологии и цитогенетики.  
**елГУ, г.Белгород)**

(Б

**Аннотация:** В статье приведено описание случая нейроэндокринного мелкоклеточного рака шейки матки, относящегося к редким вариантам опухолей данной локализации.

Проанализированы особенности и сложности дифференциальной диагностики, данные литературы по данной проблеме.

**Ключевые слова:** Нейроэндокринный рак шейки матки, морфологическая диагностика, иммуногистохимическое исследование.

Нейроэндокринные карциномы шейки матки относятся к крайне редким новообразованиям и в связи с этим могут быть незнакомы патоморфологам, явится причиной диагностических ошибок с серьезными последствиями для пациенток из-за неправильного лечения и прогноза. Современная классификация опухолей женской репродуктивной системы предусматривает выделение категорий нейроэндокринных опухолей шейки матки, сходных с таковыми в легких: карциноид, атипичный карциноид, мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома, крупноклеточная нейроэндокринная карцинома. Прогноз при мелкоклеточной нейроэндокринной карциноме неблагоприятный. Из всех названных выше категорий она может представлять наибольшие трудности вследствие морфологического сходства с недифференцированным плоскоклеточным раком, лимфомами мелкоклеточного строения. Имеющиеся в литературе публикации касаются единичных наблюдений, либо серий из нескольких десятков наблюдений за несколько десятилетий.

Приводим собственное наблюдение, в котором встретились типичные ошибки дифференциальной диагностики мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы шейки матки при первичном стандартном патоморфологическом исследовании.

Пациентка А., 31 года обследована в одном из лечебных учреждений белгородской области по поводу кровянистых выделений из половых путей. Выявлено опухолевое образование шейки матки, из которого взята инцизионная биопсия. По результатам первичного гистологического исследования был поставлен диагноз лимфомы шейки матки и пациентка направлена на дальнейшее обследование и лечение в областной онкологический диспансер. Проведена консультация первичных микропрепаратов, по результатам которой поставлен диагноз недифференцированного плоскоклеточного неороговевающего рака. Данных о возможных клинических проявлениях карциноидного синдрома не было. По запросу лечащих врачей проведена повторная консультация материала. В первичных микропрепаратах и в дорезке с блоков обнаружены фрагменты опухоли мелкоклеточного строения, с солидным характером роста, лимфоцитоподобной морфологией опухолевых клеток, крайне высокой митотической активностью (участками более 15 митозов в поле зрения при увеличении x400). Соответственно мелкоклеточной морфологии опухолевого процесса проведена иммуногистохимическая

дифференциальная диагностика «первой линии» с использованием цито- и тканеспецифических маркеров: общего лейкоцитарного антигена (CD45), цитокератина AE1/AE3, HMB45, виментина. Выявлена позитивная реакция во всех клетках на цитокератины в виде парануклеарного пятна («dot-like»), указывающая на высокую вероятность нейроэндокринной дифференцировки клеток карциномы. Соответственно диагноз лимфомы был отвергнут. Проведено повторное иммуногистохимическое исследование, при котором выявлена равномерная позитивная реакция в опухолевых клетках на хромогранин А, реакция на антиген р63 отрицательная, что в совокупности с другими результатами отвергает плоскоклеточный рак шейки матки. Также было выполнено исследование экспрессии белка р16INK4a, которая оказалась ярко выраженной во всех опухолевых клетках, свидетельствуя о высокой вероятности инфекции вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска. Был поставлен окончательный диагноз мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы шейки матки. Через 2 месяца после неoadьювантной терапии пациентке выполнена экстирпация матки с придатками. Макроскопически в шейке матки выявлены разрастания белесовато-серой рыхлой опухолевой ткани с распространением на цервикальный канал, инвазией в толщу. В околоматочной клетчатке справа выявлен конгломерат плотных белесых лимфоузлов 6х3,5 см. Такая картина свидетельствует о низкой эффективности проведенной предоперационной терапии. По результатам патогистологического исследования диагностирована нейроэндокринная мелкоклеточная карцинома с инвазивным ростом в шейке матки на глубину более 5 мм, многочисленными опухолевыми эмболами в лимфатических сосудах; метастазы рака в околоматочных лимфоузлах с распадом. При иммуногистохимическом исследовании выявлен идентичный первичной биопсии иммунофенотип: позитивные реакции на цитокератин AE1/AE3 с пятнистым парануклеарным типом реакции, хромогранин А, белок р16INK4a, CD56. В послеоперационном периоде пациентке проводилась лучевая терапия. К середине 2012 года пациентка была жива, находилась под наблюдением.

Обсуждая описанное наблюдение, следует привести данные литературы об особенностях диагностики, прогноза и лечения нейроэндокринных карцином шейки матки, особенно мелкоклеточного варианта. Мелкоклеточная карцинома шейки матки была описана в 1957 году и составляет от 0,5 до 3% всех карцином шейки матки [3, 14]. В обзорной публикации 2001 года [8] приводится информация о 280 случаях мелкоклеточной карциномы шейки матки, описанных к тому времени в мировой литературе. В одной из публикаций 2009 года [13] проведен метаанализ 641 случая, описанного в литературе за 22 года (с 1987 по 2008). По опубликованным данным в США частота мелкоклеточных карцином шейки матки составляет 0,5 на 100 000 населения [9]. Возраст пациенток варьирует от 25 до 75 лет, но большинством авторов отмечают преобладание пациенток молодого возраста [9, 14], По некоторым данным [6, 9] почти во всех случаях имеется ассоциация с вирусами папилломы человека 18 типа, в отличие от крупноклеточной нейроэндокринной карциномы, которая чаще ассоциирована с вирусами 16 типа [7]. Опухоль склонная к раннему лимфо- и гематогенному метастазированию, отличается плохим прогнозом. Почти 75% пациенток погибают в течение первого года после установления диагноза [9] даже при ранних стадиях

заболевания. Неoadьювантная химиотерапия может привести даже к ухудшению прогноза, не дает существенного эффекта и адьювантная терапия [11]. Типичным местом развития данной опухоли является зона трансформации, в связи с чем обсуждаются два возможных источника ее развития: имеющиеся нейроэндокринные клетки и резервные клетки с измененной дифференцировкой в сторону нейроэндокринных [1, 2, 6]. Морфологически мелкоклеточные карциномы шейки матки сходны с аналогичными мелкоклеточными раками легких. Важным для патоморфологической диагностики является то, что в большинстве случаев (более 80%) нейроэндокринные карциномы шейки матки дают позитивные реакции на нейроэндокринные маркеры (синаптофизин, хромогранин А, CD56), более 60% опухолей позитивны на цитокератины широкого профиля, более 80% на эпителиальный мембранный антиген, в 40% они могут давать положительную реакцию на TTF-1 [3, 4]. Клинически нейроэндокринные карциномы шейки матки характеризуются частым наличием проявлений карциноидного синдрома, опухолевые клетки отличаются способностью к секреции широкого спектра гормонов: соматостатин, кальцитонин, серотонин, гистамин, вазоактивный интестинальный пептид и другие [3, 5].

В серии из 36 наблюдений с 1977 по 2010 год (за 34 года) в клинике университета штата Айова (США) средний возраст пациенток составил 49 лет. К моменту диагностики минимальная стадия заболевания по FIGO была IB1 (39% пациенток), в 34% была III и более высокие стадии. Стадия заболевания оказалась основным прогностическим фактором. Средний срок выживаемости пациенток был всего 20,7 месяцев, общая 5-летняя выживаемость только 23%. При всех способах нехирургического лечения удовлетворительных результатов не получено. Радикальное хирургическое вмешательство оказалось единственным методом, показавшим определенный позитивный эффект [10]. Шотландские авторы [12] на материале 21 случая из двух специализированных центров за 11 лет (1995 – 2005 годы) получили примерно сходные результаты. Трехлетняя общая выживаемость была 45%. Отмечена большая эффективность агрессивного комбинированного лечения (радикальная операция, дополненная химио-лучевой терапией). Китайскими исследователями [4] мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы выявлены в 25 случаях из общего числа 4075 случаев рака шейки матки (0,6%). Средний возраст также составил 43,7 года. Среднее время выживания было 20,9 месяцев.

При дифференциальной диагностике мелкоклеточных карцином шейки матки с другими сходными опухолями кроме выявляемых гистологических признаков необходимо учитывать эпидемиологические характеристики заболеваний. Первичные лимфомы шейки матки являются еще более редким заболеванием, преимущественно в старших возрастных группах; большинство лимфом половых органов являются крупноклеточными. При недифференцированном плоскоклеточном раке в достаточном объеме материала чаще удается найти более дифференцированные участки с явными плоскоклеточными признаками. В целом же подход к дифференциальной диагностике

мелкоклеточных карцином шейки матки должен быть таким же, как и при других опухолях из группы «мелко-круглоклеточных», с использованием иммуногистохимического исследования, на первом этапе с панелью антител гистогенетической направленности.

*Список литературы:*

1. Кондриков Н.И. Патология матки. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
  2. Нейштадт Э.Л., Крулевский В.А. Дифференциальная диагностика опухолей шейки матки. Руководство. СПб: «КультИнформПресс», 2012. – С. 196 – 203.
  3. Опухоли шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство для врачей / Н.В. Данилова, Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина и др./ Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – М.: Практическая медицина, 2012. – 116 с.
  4. A clinicopathological aspect of primary small-cell carcinoma of the uterine cervix: a single-centre study of 25 cases / J.-D. Li, Y. Zhuang, Y.-F. Feng et al. // J. Clin. Pathol. – 2011. – Vol. 64. – P. 1102 – 1107.
  5. Carcinoid syndrome caused by an atypical carcinoid of the uterine cervix / C.A. Koch, N. Azumi., M.A. Furlong et al. // The Journal of Clin. Endocrinol & Metabolism. – 1999. – Vol. 84. - № 11. – P. 4209 – 4213.
  6. Color atlas of histopathology of the cervix uteri. Second edition / G. Dallenbach-Hellweg, M. v. Knebel Doeberitz, M.J. Trunk. – Springer, 2006. – P. 165 – 168.
  7. Detection of human papillomavirus in large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a study of 12 cases / W. Grayson, L.F. Taylor, U. Allard et al. – J. Clin. Pathol. – 2002. – Vol. 55. – P. 108 – 114.
  8. Eichhorn J.H., Young R.H. Neuroendocrine tumors of the Genital tract // Amer. J. Surg. Pathol. – 2001. – Vol. 115 (Suppl.). – S. 94 – 112.
  9. Harman M.L., Cooper K. Cervical Neoplasia / Gynecologic pathology / M.R. Nucci, E. Oliva. – Elsevier Churchill Livingstone, 2009. – P. 141 – 194.
  10. High grade neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: Outcomes and the role of chemotherapy / B. Naraev, M.J. Goodheart, T.M. Dorisio et al. // ASCO Meeting Abstracts, May, 2011. – 29. – e15512.
  11. 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 / J.-M. Lee, K.-B. Lee, J.-H. Nam et al. // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19. № 2. – P. 321 – 326.
  12. Small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: The Scottish experience / M. Siva, R. Mahmood, S.Kakumanu et al. // ASCO Meeting Abstracts, Jun, 2006. – 24. – 15026.
  13. Small cell neuroendocrine carcinoma with 1-year follow-up: case report and review. – Anticancer Res. – 2009. – Vol. 29. – P. 477 – 484.
  14. Textbook of uncommon cancer. Third edition / Editors: D. Raghavan, M.L. Brecher, D.H. Johnson et al. – John Wiley & Sons Ltd, 2006. – P. 510 – 511.
- {social}

