

Нейроэндокринные опухоли мочевыделительной системы: обзор литературы

Д.В. Аббасова¹, С.Б. Поликарпова¹, Н.А. Козлов², А.С. Маркова², Е.А. Богущ², В.Ю. Кирсанов¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Дарья Валерьевна Аббасова dariaabbasova@yandex.ru

Наиболее часто нейроэндокринные неоплазии (*neuroendocrine carcinoma, NEC*) встречаются в желудочно-кишечном тракте и бронхолегочной системе, однако могут возникать и в других органах, таких как почки, мочевой пузырь, что представляет большой интерес ввиду редкости этих новообразований. До недавнего времени отсутствовала морфологическая классификация NEC почки. Среди некоторых гистологических типов, например таких как крупноклеточная нейроэндокринная карцинома почки, зафиксировано всего 7 случаев, а самостоятельных высокодифференцированных нейроэндокринных карцином мочевого пузыря – 15. В настоящее время не существует клинических и морфологических особенностей NEC почки и мочевого пузыря, принципиально отличающих их от других нейроэндокринных опухолей и «классического» рака той же локализации. В настоящей статье представлены сравнительные данные НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по заболеваемости NEC и другими злокачественными новообразованиями мочевыделительной системы.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак мочевого пузыря, нейроэндокринный рак почки, нейроэндокринные неоплазии, нейроэндокринные неоплазии редких локализаций

Для цитирования: Аббасова Д.В., Поликарпова С.Б., Козлов Н.А. и др. Нейроэндокринные опухоли мочевыделительной системы: обзор литературы. Онкоурология 2019;15(2):126–33.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-126-133

Neuroendocrine tumors of the urinary system: literature review

D.V. Abbasova¹, S.B. Polikarpova¹, N.A. Kozlov², A.S. Markova², E.A. Bogush², V.Yu. Kirsanov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Most often, neuroendocrine carcinoma (NEC) is found in the gastrointestinal tract, broncho-pulmonary system, but they can also occur in other organs, such as the kidney, bladder, which is of most interest because of the rarity of this pathology. Until recently, there was not even a proper morphological classification for kidney NEC, and among some histological types, such as large cell neuroendocrine carcinoma of the kidney, only about 7 cases were recorded, and independent bladder carcinoids, about 15 cases. Currently, there are no clinical and morphological features of the NEC of the kidney and bladder, fundamentally distinguishing them from other neuroendocrine tumors and “classic” cancer of the same localization. This article also provides the data of the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology on the incidence of all malignant neoplasms of the urinary system.

Key words: neuroendocrine tumors of the bladder, neuroendocrine tumors of the kidney, neuroendocrine carcinoma, neuroendocrine carcinoma of rare localizations

For citation: Abbasova D.V., Polikarpova S.B., Kozlov N.A. et al. Neuroendocrine tumors of the urinary system: literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):126–33.

Нейроэндокринные опухоли – гетерогенная группа новообразований, которые могут развиваться в любых органах из клеток диффузной эндокринной системы (АПУД-системы), обладают свойствами, отличающими их от «классических» опухолевых

образований этих локализаций, и имеют сходные морфологические характеристики. Клиническая картина, как правило, сопровождается развитием специфических гиперфункциональных синдромов. Наиболее часто нейроэндокринные неоплазии (*neuroendocrine*

carcinoma, NEC) встречаются в желудочно-кишечном тракте и бронхолегочной системе, однако также могут возникать и в других органах, таких как почка, мочевой пузырь, что представляет большой интерес ввиду редкости подобных клинических ситуаций [1].

Нейроэндокринная карцинома почки

Истинная частота встречаемости NEC данной локализации не установлена. Это чрезвычайно редкие опухоли, которые представлены в литературе, главным образом, в виде отдельных клинических случаев. NEC почки зарегистрированы Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как самостоятельное заболевание лишь в 2004 г. NEC почки могут возникать как в почечной лоханке, так и в паренхиме, однако нормальные нейроэндокринные клетки идентифицированы только в почечной лоханке [2]. Патогенез данного вида опухоли мало изучен. Есть предположение о том, что первичные NEC почки, вероятно, происходят из примитивных тотипотентных стволовых клеток нервного гребня метанефрона. Последние вследствие активации аберрантных генных последовательностей могут дифференцироваться в нейроэндокринные клетки. Пусковой механизм неизвестен. Возможно, это следствие эктопии клеток в период эмбриогенеза, о чем свидетельствуют единичные описанные случаи, где в клетках ткани NEC почки отсутствуют парные гены *PAX-2* и *PAX-8*, наличие которых является обязательным фактором дифференцировки структур нормальной почки [3]. А. К. El-Naggar и соавт. в своем исследовании отметили потерю гетерозиготности в одном локусе хромосомы 3p21 в случае нейроэндокринной опухоли и предположили, что эта аномалия, часто встречающаяся при почечно-клеточной карциноме, является общим «предшественником» всех опухолей почек, включая нейроэндокринные [2].

Прослеживается некоторая корреляция возникновения NEC в почке с наличием врожденных (что может быть связано с миграцией нейроэндокринных клеток в период эмбриогенеза) или приобретенных аномалий. Так, например, в 15 % случаев NEC почки ассоциирована с тератомой, являясь ее компонентом. В 18–26 % всех случаев NEC выявляется в подковообразной почке, обычно опухоль локализуется в средней трети одного фрагмента и чаще в области перешейка [4].

По данным ВОЗ, выделяют 3 гистологические формы NEC почки:

- высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (карциноид и атипичный карциноид) — опухоли эпителиального происхождения с низким потенциалом злокачественности;
- крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (LCNEC);
- мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома (SCNEC).

LCNEC и SCNEC относятся к высокозлокачественным нейроэндокринным опухолям [5].

Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль — довольно редкая форма. К настоящему времени в литературе описано менее 100 случаев [4, 6], однако это самая распространенная группа среди всех NEC почки. Как правило, высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома почки — медленно растущая нефункционирующая опухоль. Средний возраст пациентов составляет 21–87 лет. Новообразование в равной степени возникает у мужчин и женщин [1, 7]. NEC, ассоциированная с подковообразной почкой, чаще регистрируется у мужчин. По результатам обширного ретроспективного исследования, средний возраст 56 пациентов с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями почки составил 49 лет. В 28,6 % случаев опухоль явилась случайной находкой, а в 17,8 % возникла в подковообразной почке [4]. Наиболее характерный симптом заболевания — боль в животе и поясничной области. Карциноидный синдром наблюдался лишь в 12,7 % случаев. У 73,6 % пациентов размер опухоли превышал 4 см. На момент установки диагноза 45,6 % больных имели отдаленные метастазы, из них у 60 % размер первичной опухоли составил более 4 см. Результаты данного исследования показывают, что чаще впервые диагностируются распространенные стадии NEC почки. Это следствие характерного длительного бессимптомного течения заболевания.

Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (LCNEC) обладает высоким злокачественным потенциалом и является крайне редким заболеванием. В настоящее время в литературе насчитывается лишь 7 подобных случаев [8–13]. Микроскопически опухоль имеет то же строение, что и при других локализациях: легко различимые ядрышки, массивный везикулярный хроматин и/или крупный размер клетки, обильная цитоплазма, обширные зоны некроза, высокая митотическая активность >2 на 10 HPF, а в отдельных случаях — 32 и 50 на 10 HPF. Клиническая картина сходна с таковой при других опухолях данной локализации. На момент обращения все пациенты имели местно-распространенный и/или диссеминированный процесс. Возраст больных составляет 35–75 лет.

Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома (SCNEC) — высокозлокачественная низкодифференцированная NEC эпителиального происхождения, гистологически и иммуногистохимически соответствующая аналогам в легких и пищеварительной системе. SCNEC — также довольно редкое заболевание. Средний возраст пациентов составляет 62 года, женщины болеют чаще мужчин — 3:1 [14]. При ретроспективном исследовании 22 пациентов в 72 % случаев отмечался местно-распространенный процесс, метастазы в регионарные лимфатические узлы

наблюдались у 56 % больных. На момент установки диагноза отдаленные метастазы выявлены у 32 % больных. Специфической клинической картины, характерной для SCNEC почки, нет, однако боль в животе – наиболее распространенный симптом, характерный для 70 % пациентов. Другие частые клинические проявления – гематурия (45 %), пальпаторно определяемая опухоль (15 %), снижение массы тела (10 %). Медиана выживаемости пациентов составляет 8 мес [14].

Иммуногистохимически все NEC почки имеют положительную реакцию как минимум с одним из нейроэндокринных маркеров: синаптофизинном (наиболее чувствительный), хромогранином А, нейронспецифической енолазой, CD56 и CD57, фокально цитокератинами AE1–AE3 и виментином. Для крупноклеточного нейроэндокринного рака, в отличие от других подтипов NEC почки, характерна фокальная экспрессия CD10 [1, 15, 16]. Однако реакция с CD10 часто является положительной при уротелиальной карциноме и почечно-клеточном раке, но нейроэндокринные маркеры в этих случаях отрицательные. Таким образом, можно сделать вывод о том, что при наличии экспрессии CD10 и минимум одного нейроэндокринного маркера следует предположить LCNEC, однако экспрессия CD10 отмечается не во всех случаях [17–19]. Кроме этого, характерный признак NEC почки – потеря гетерозиготности хромосомы 3q21 [20].

При выявлении NEC ключевым моментом считается дифференциальная диагностика с метастатическим поражением почки при NEC иной первичной локализации. Особое внимание стоит уделить случаям вовлечения в процесс обеих почек с учетом уже имеющих данных о преимущественном одностороннем поражении при первичной NEC почки. Также необходимо исключить синдром множественной нейроэндокринной неоплазии (МЭН), компонентом которой может быть NEC почки.

Клиническая картина NEC существенно не отличается от таковой при раке почки. Как правило, наличие симптомов напрямую связано с неблагоприятным течением заболевания. Примерно у 10–15 % больных встречается специфический карциноидный синдром, характерными признаками которого являются приливы, генерализованные отеки, бронхоспазм, одышка, боль в животе, диарея [4]. Другие клинические проявления секреции биологически активных веществ встречаются крайне редко. В литературе описан 1 случай онкоцитарного карциноида почки с эпизодами синдрома Кушинга как следствие секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) [21], 1 случай водной диареи с развитием гипокалиемии, ахлоргидрии за счет секреции вазоактивных пептидов [22] и 1 случай развития симптомов, связанных

с секрецией опухолью глюкагона (полиурия, никтурия, генерализованные отеки, эритема кожи, стеаторея) [23].

Метастазируют NEC почки чаще всего в параортальные лимфатические узлы, печень и кости. В отличие от светлоклеточного почечно-клеточного рака метастазы в легкие бывают редко. Кроме этого, выявление отдаленных метастазов коррелирует с возрастом старше 40 лет, размером первичной опухоли >4 см и митотическим индексом >1 на 10 HPF [4].

В качестве методов диагностики используют ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, позитронно-эмиссионную компьютерную томографию. Семиотика первичной NEC не имеет принципиальных отличий от рака почки. При оценке распространенности опухолевого процесса важную роль играет радиоизотопная диагностика с октреосканом. Чувствительность данного метода составляет порядка 85 %. Это объясняется высоким сродством ткани опухоли и метастазов к рецепторам соматостатина [1]. Однако при диссеминированном процессе определение первичного очага не представляется возможным. Определение уровней хромогранина А и 5-ГИУК (5-гидроксиндолоуксусная кислота) является обязательным компонентом диагностики, даже при отсутствии признаков карциноидного синдрома. Изменение этих показателей в динамике может служить важным критерием оценки эффективности лечения.

В настоящее время самым эффективным методом лечения NEC почки является хирургический – радикальная нефрэктомия или резекция почки с регионарной лимфодиссекцией. Хирургический метод следует рассматривать как основной при локализованных формах опухоли. При детальном рассмотрении 56 случаев высокодифференцированных опухолей почек в течение 43 мес наблюдения после радикального хирургического лечения не отмечено признаков прогрессирования заболевания у 47 % больных [4]. Аджьювантная терапия не разработана и, как правило, не рекомендуется. Решение о ее проведении должно быть основано на факторах прогноза – степени злокачественности, наличии секреторной активности.

В случае диссеминированного процесса выбор терапии зависит от морфологического типа опухоли и локализации метастазов, согласно алгоритму лечения NEC желудочно-кишечного тракта. Выполнение циторедуктивной операции оправдано, если есть возможность удаления не менее 70 % опухолевой массы. Особенно это имеет значение при наличии секреторной активности, в соответствии с алгоритмом лечения секретирующих NEC других локализаций [24].

Что касается радиоизотопного лечения, в литературе присутствуют данные об эффективности терапии меченым октреотидом, особенно при опухолях,

имеющих индекс пролиферативной активности Ki-67 <30 %.

В связи с редкостью заболевания лекарственная терапия не разработана. Представляется целесообразным выбор режима в зависимости от выраженности карциноидного синдрома, степени злокачественности опухоли и распространенности опухолевого процесса, согласно принятым алгоритмам лечения NEC.

Мониторинг после радикального лечения должен быть длительным, так как имеется вероятность позднего метастазирования.

Нейроэндокринная карцинома мочевого пузыря

Нейроэндокринные опухоли мочевого пузыря – редкий вид новообразований, частота которых составляет 0,48–1,0 % [25] среди всех карцином мочевого пузыря. Впервые мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома (SCNEC) мочевого пузыря описана S.F. Cramer и соавт. в 1981 г. До 2007 г. в мировой литературе зарегистрировано еще порядка 550 случаев [26].

NEC мочевого пузыря делят на 3 гистологических типа:

- высококодифференцированные нейроэндокринные карциномы (карциноид);
- мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома (SCNEC);
- крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (LCNEC).

Нейроэндокринные опухоли мочевого пузыря могут быть как самостоятельными новообразованиями, так и в составе других карцином данной локализации (смешанные опухоли) [5].

Высокодифференцированные нейроэндокринные карциномы мочевого пузыря – NEC эпителиального происхождения с низким потенциалом злокачественности, гистологически и иммуногистохимически идентичные аналогам других локализаций. Как и при мелкоклеточной карциноме, возможно их сочетание с другими карциномами мочевого пузыря.

В литературе описано порядка 50 случаев высококодифференцированной нейроэндокринной карциномы мочевого пузыря. Если выделить только самостоятельные опухоли данной локализации, то встречается всего около 15 наблюдений. Возраст больных составляет 26–75 лет [27]. У мужчин опухоль встречается в 1,8 раза чаще, чем у женщин [27, 28]. Чаще локализуется в треугольнике Льюто и шейке мочевого пузыря, что, вероятно, объясняется наличием изолированных нейроэндокринных клеток, расположенных в базальном слое уротелия [29]. Опухолевые клетки экспрессируют такие маркеры, как синаптофизин, хромогранин А, нейронспецифическая енолаза, а также CD56. Реакция с цитокератином 20 отрицательная, а с цитокератином 7 может быть резко положительной в большинстве опухолевых клеток карциноида.

В клинической картине преобладают дизурические расстройства и гематурия, а признаки карциноидного синдрома могут отсутствовать. Часто опухоль является случайной находкой. Макроскопически высококодифференцированная карцинома мочевого пузыря представляет собой полиповидное образование диаметром 0,3–1,2 см, покрытое уротелием [27]. Дифференциальный диагноз проводят с папилломами, уротелиальным раком, аденокарциномой, параганглиомой и метастатической карциномой.

Первичные высококодифференцированные нейроэндокринные опухоли мочевого пузыря имеют небольшие размеры, радикальным лечением является хирургическое. Как самостоятельные опухоли они имеют относительно благоприятный прогноз.

Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома (SCNEC) мочевого пузыря – высокозлокачественная низкодифференцированная NEC эпителиального происхождения, гистологически и иммуногистохимически соответствующая аналогам, и в 50 % случаев сочетается с уротелиальным, плоскоклеточным или железистым раком.

SCNEC мочевого пузыря характеризуется положительной иммуногистохимической реакцией к синаптофизину (64 % наблюдений) и CD56 (71 % наблюдений), в то время как реакция с хромогранином А обычно слабая. Цитокератин 7 экспрессируется примерно в половине случаев, а экспрессия цитокератина 20 отрицательная. TTF-1 может быть положительным примерно в 40 % наблюдений. SCNEC мочевого пузыря также может экспрессировать c-kit и EGFR – около 30 % случаев [30, 31]. В отличие от уротелиального рака SCNEC не экспрессирует такие органоспецифические маркеры, как тромбомодулин, уроплакин III и высокомолекулярные цитокератины (34bE12, CK5/6) [32].

Специфические генетические аномалии не выявлены, однако часто встречаются делеции 10q, 4q, 5q, 13q, амплификации 8q, 5q, 6q и 20q, CMYC и MDM2, реаранжировки хромосом 6, 9, 11, 13 и 18. Примерно в половине случаев отмечено накопление в ядрах белка p53. Пороговые значения индекса Ki-67 не определены, однако он всегда высокий (>50 %) [32].

В литературе было описано около 400 случаев SCNEC мочевого пузыря. У мужчин опухоль встречается чаще, чем у женщин, в соотношении 5:1. Средний возраст больных составляет 66 лет [33–35].

Клинически, как и при уротелиальном раке, у пациентов могут наблюдаться явления дизурии, затруднения мочеиспускания, гематурия, рецидивирующие инфекции мочевыделительной системы, снижение массы тела и боли в животе. Наиболее распространенный симптом – безболезненная гематурия, зарегистрированная в 67–100 % наблюдений [36]. Курение

как фактор риска SCNEC мочевого пузыря отмечается в 50–70 % описанных случаев [36].

При выполнении цистоскопии невозможно дифференцировать SCNEC мочевого пузыря с уротелиальным раком, диагноз подтверждается морфологически после биопсии. При использовании лучевых методов диагностики картина не имеет принципиальных отличий.

Как правило, SCNEC мочевого пузыря выявляется на более поздних стадиях, чем уротелиальная карцинома. Так, на период обращения до 5 % пациентов имеют I стадию заболевания, 27–44 % – II, 24–30 % – III, 27–43 % – IV. Наиболее часто SCNEC метастазирует в регионарные лимфатические узлы, печень, легкие, кости и головной мозг [36].

Выделяют такие факторы прогноза, как общее состояние пациента и стадия заболевания. Гиперэкспрессия p53, возраст, пол и наличие симптомов не коррелируют с прогнозом. Медиана выживаемости составляет 20–23 мес [37]. Общая 5-летняя выживаемость – 8 % [38–41]. Некоторые авторы утверждают, что прогноз самостоятельных SCNEC мочевого пузыря хуже, чем смешанных опухолей, в других исследованиях существенной разницы не выявлено [37].

Ввиду редкости заболевания алгоритм лечения не определен. Хирургические методы лечения, такие как трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря с последующей лучевой терапией, цистэктомия, используются при локализованных формах SCNEC мочевого пузыря. Однако ТУР мочевого пузыря не является радикальным методом лечения, общая выживаемость больных составляет 3–6 мес [36]. Подобная операция показана пациентам, не способным перенести более радикальные вмешательства, и выполняется с паллиативной целью. По данным небольших ретроспективных исследований, у пациентов, получивших лечение – ТУР мочевого пузыря в сочетании с лучевой терапией, медиана выживаемости составила 5,0–6,5 мес [36]. При I и II стадиях показано только хирургическое лечение – резекция мочевого пузыря или цистэктомия. Лучшие показатели общей выживаемости продемонстрировали пациенты со II стадией заболевания [42].

Радикальная цистэктомия в комбинации с химиотерапией (адьювантной или неадьювантной), включающей препараты платины, может использоваться в целях улучшения показателей общей выживаемости при SCNEC мочевого пузыря [35]. При ретроспективном анализе историй болезни 25 пациентов с данным видом опухоли M. L. Quek и соавт. выявили значительное улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости у больных, получивших комбинированное лечение, по сравнению с только хирургическим [43].

A. O. Siefker-Radtke и соавт. сообщали о сходных результатах в отношении неадьювантной, но не адью-

вантной химиотерапии [44]. В ретроспективном обзоре ($n = 88$) 5-летняя общая выживаемость больных, получавших и не получавших неадьювантную химиотерапию, составила 78 и 36 % соответственно. Напротив, не было статистически достоверных различий в показателях выживаемости среди больных, получавших и не получавших адьювантную химиотерапию после цистэктомии [35, 42]. Использование неадьювантной химиотерапии может быть эффективней адьювантной. Объясняется это тем, что для SCNEC мочевого пузыря характерен высокий темп роста, и радикальное хирургическое лечение может быть невыполнимо на первом этапе.

Однако результаты других исследований не показали достоверного увеличения выживаемости у пациентов с использованием комбинированных методов лечения по сравнению только с хирургическим [44].

Основываясь на алгоритмах лечения SCNEC легкого, некоторые клиницисты разработали свою схему комбинированного лечения, включающую химиотерапию, лучевую терапию и ТУР мочевого пузыря, как альтернативу цистэктомии [36]. Однако сложно выбрать оптимальный метод локального воздействия (лучевая терапия или хирургическое вмешательство), так как сравнительные исследования отсутствуют.

C. Lohrisch и соавт. ретроспективно проанализировали 14 случаев SCNEC мочевого пузыря I–III стадии у больных, получавших комбинированную химиолучевую терапию [45]. Препараты платины явились основой химиотерапевтических режимов. Общая 2- и 5-летняя выживаемость составила 70 и 44 % соответственно.

Об успехах комбинированного лечения 11 больных с SCNEC мочевого пузыря сообщают A. Vex и соавт. Химиолучевая терапия проводилась 8 пациентам, ТУР мочевого пузыря и адьювантная лучевая терапия – 3. Полный клинический ответ отмечен у 64,7 % пациентов [46].

J. R. Mackey и соавт. ретроспективно изучили 180 пациентов с SCNEC мочевого пузыря. Проанализированы такие факторы прогноза, как возраст, пол, стадия заболевания, размер и гистологические особенности опухоли, локорегионарное лечение, системная химиотерапия и гормонотерапия. При Кокс-анализе только химиотерапия на основе цисплатина достоверно увеличивала выживаемость пациентов. Недостатком химиолучевой терапии считается появление второй опухоли – уротелиальной карциномы мочевого пузыря, которая наблюдалась у 20–60 % пациентов после проведенного лечения [47].

Все данные по алгоритму лечения SCNEC мочевого пузыря приведены исключительно из ретроспективных исследований, что связано с редкостью этого заболевания. Таким образом, трудно установить приоритетные схемы лечения. Большинство пациентов

обращаются на поздних стадиях заболевания и поэтому нуждаются в комбинированном лечении.

В ряде исследований продемонстрированы относительно удовлетворительные показатели выживаемости при использовании неoadъювантной терапии (4 курса химиотерапии с чередованием ифосфамида с доксорубицином и этопозида с цисплатином) и последующей цистэктомии на начальных стадиях заболевания. Также терапевтической альтернативой может являться химиотерапия с использованием препаратов платины и последующей лучевой терапией в дозе 56–70 Гр. Напротив, некоторые авторы утверждают, что добавление неoadъювантной или адъювантной химиотерапии не улучшает показатели выживаемости на ранних стадиях. Обнадёживающие результаты получены при использовании режимов химиолучевой терапии у пациентов, которым невозможно было выполнить радикальное хирургическое вмешательство. Недостатком данного подхода является высокий риск существования остаточной опухоли или развития рецидива [46].

При метастатических формах лечение основано на проведении паллиативной химиотерапии. Схемы лечения на основе препаратов платины и этопозида являются наиболее частыми. Также возможны комбинация и чередование цисплатина с этопозидом, ифосфомида с доксорубицином или доксорубицина, циклофосфомида и винкристина [42]. Прогноз у таких пациентов неблагоприятный. Медиана выживаемости составляет 9 мес. Общая 5-летняя выживаемость – 19 %. Прогнозы чистых форм SCNEC мочевого пузыря хуже, чем у смешанных (9,5 мес против 34 мес) [48–50].

Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (LCNEC) мочевого пузыря встречается крайне редко.

Впервые LCNEC мочевого пузыря была описана в 1986 г. [51]. С того момента в литературе было зарегистрировано еще 17 случаев [43, 52–62]. Данный морфологический тип характеризуется высокой степенью злокачественности, плохим прогнозом из-за высокого метастатического потенциала.

Клетки LCNEC мочевого пузыря вариабельно экспрессируют такие иммуногистохимические маркеры, как хромогранин А, синаптофизин и нейронспецифическая енолаза, возможно присутствие TTF-1. Специфические иммуногистохимические маркеры и генетические мутации отсутствуют.

Среди упомянутых в литературе клинических наблюдений мало данных об успешном лечении даже при локализованных формах и комплексном подходе – радикальное хирургическое вмешательство, химиотерапия и лучевая терапия. Предположительно, есть некоторое преимущество в показателях выживаемости при проведении адъювантной химиотерапии. У пациентов с распространенными формами основным методом лечения является химиотерапия на основе препаратов платины. С учетом отсутствия проспективных исследований ввиду редкости заболевания не существует алгоритма лечения данных пациентов.

На базе НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина проведен анализ по заболеваемости пациентов нейроэндокринными опухолями мочевыделительной системы. С 1992 по 2015 г. зарегистрировано 12013 случаев злокачественных новообразований почки, из них 13 – NEC почки, что составляет 0,1 %. Среди 5720 случаев злокачественных новообразований мочевого пузыря с 1999 по 2015 г. зафиксировано 3 случая NEC мочевого пузыря, что составляет 0,05 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lane B.R., Chery F., Jour G. et al. Renal neuroendocrine tumours. *Indian J Urol* 2009;25(2):155–60. DOI: 10.4103/0970-1591.52905.
- El-Naggar A.K., Troncoso P., Ordóñez N.G. Primary renal carcinoid tumor with molecular abnormality characteristic of conventional renal neoplasm. *Diagn Mol Pathol* 1995;4(1):48–53. PMID: 7735556.
- Cao D., Selli B.W., Clapp W.L. et al. Primary renal carcinoid tumors: clinicopathologic features of 9 cases with emphasis on novel immunohistochemical findings. *Hum Pathol* 2011;42(10):1554–61. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.12.019. PMID: 21496872.
- Romero F.R., Rais-Bahrami S., Permpongkosol S. et al. Primary carcinoid tumors of the kidney. *J Urol* 2006; 176(6 Pt 1):2359–66. PMID: 17085102.
- The WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs presented in this book reflects the views of a Working Group that convened for an Editorial and Consensus and Editorial Meeting at the University Hospital Zürich. Zürich, 11–13 March 2015.
- Omiyale A.O., Vényo A.K. Primary carcinoid tumour of the kidney: a review of the literature. *Adv Urol* 2013;2013:579396. DOI: 10.1155/2013/579396. PMID: 23997766.
- Teegavarapu P.S., Rao P., Matrana M., Cauley D.H. et al. Neuroendocrine tumors of the kidney: a single institution experience. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(6):422–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.06.008. PMID: 25088468.
- Moukassa D., Leroy X., Bouchind'homme B. et al. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the kidney: morphologic and immunohistochemical features of two cases. *Ann Pathol* 2000;20(4):357–60. PMID: 11015655.
- Lane B.R., Chery F., Jour G. et al. Renal neuroendocrine tumours: a clinicopathological study. *BJU Int* 2007;100(5):1030–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07116.x. PMID: 17784891.
- Ratnagiri R., Singh S.S., Majhi U. et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the kidney: clinicopathologic features. *Indian J Urol* 2009;25(2):274–5. DOI: 10.4103/0970-1591.52928. PMID: 19672368.
- Palumbo C., Talso M., Dell'Orto P.G. et al. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the renal pelvis: a case report. *Urologia* 2014;81(1):57–9. DOI: 10.5301/urologia.5000033. PMID: 24474544.
- Wann C., John N.T., Kumar R.M. Primary renal large cell neuroendocrine carcinoma in a young man. *J Clin Diagn Res* 2014;8(11):ND08–9. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9443.5179. PMID: 25584263.

13. Shimbori M., Osaka K., Kawahara T. et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the kidney with cardiac metastasis: a case report. *J Med Case Rep* 2017;11(1):297. DOI: 10.1186/s13256-017-1460-7. PMID: 29052535.
14. Majhail N.S., Elson P., Bukowski R.M. Therapy and outcome of small cell carcinoma of the kidney: report of two cases and a systematic review of the literature. *Cancer* 2003;97(6):1436–41. DOI: 10.1002/cncr.11199. PMID: 12627507.
15. La Rosa S., Bernasconi B., Micello D. et al. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the kidney: morphological, immunohistochemical, ultrastructural and cytogenetic study of a case and review of the literature. *Endocr Pathol* 2009;20(1):24–34. DOI: 10.1007/s12022-008-9054-y. PMID: 19096940.
16. Dunder P., Pesi M., Povýsil C. et al. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the kidney. *Pathol Oncol Res* 2010;16(1):139–42. DOI: 10.1007/s12253-009-9180-y. PMID: 19579058.
17. Kaufmann O., Georgi T., Dietel M. Utility of 123C3 monoclonal antibody against CD56 (NCAM) for the diagnosis of small cell carcinomas on paraffin sections. *Hum Pathol* 1997;28(12):1373–8. PMID: 9416693.
18. Chu P., Arber D.A. Paraffin-section detection of CD10 in 505 nonhematopoietic neoplasms: frequent expression in renal cell carcinoma and endometrial stromal sarcoma. *Am J Clin Pathol* 2000;113(3):374–82. DOI: 10.1309/8VAV-J2FU-8CU9-EK18. PMID: 10705818.
19. Chu P.G., Arber D.A., Weiss L.M. Expression of T/NK-cell and plasma cell antigens in nonhematopoietic epithelioid neoplasms. An immunohistochemical study of 447 cases. *Am J Clin Pathol* 2003;120(1):64–70. DOI: 10.1309/48KC-17WA-U69B-TBXQ. PMID: 12866374.
20. Aung P.P., Killian K., Poropatich C.O. et al. Primary neuroendocrine tumors of the kidney: morphological and molecular alteration of an uncommon malignancy. *Hum Pathol* 2013;44(5):873–80. DOI: 10.1016/j.humpath.2012.08.013. PMID: 23199527.
21. Hannah J., Lippe B., Lai-Goldman M., Bhuta S. Oncocytic carcinoid of the kidney associated with periodic Cushing's syndrome. *Cancer* 1988;61(10):2136–40. PMID: 3282643.
22. Hamilton I., Reis L., Bilimoria S. et al. A renal vipoma. *Br Med J* 1980;281(6251):1323–4. PMID: 7437784.
23. Gleason M.H., Bloom S.R., Polak J.M. et al. Endocrine tumour in the kidney affecting small bowel strictor, motility and absorptive function. *Gut* 1971;12(10):773–82. PMID: 4941684.
24. Kawajiri H., Onoda N., Ohira M. et al. Carcinoid tumor of the kidney presenting as a large abdominal mass: report of a case. *Surg Today* 2004;34(1):86–9. DOI: 10.1007/s00595-003-2644-x. PMID: 14714238.
25. Blomjous C.E., Vos W., Schipper N.W. et al. Morphometric and flow cytometric analysis of small cell undifferentiated carcinoma of the bladder. *J Clin Path* 1989;42(10):1032–9. PMID: 2555396.
26. Cramer S.F., Aikawa M., Cebelin M. Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1981;47(4):724–30. PMID: 6261916.
27. Eble J.N., Grignon D.J., Young R.H. Tumors of the urinary bladder and urethra. In: *Diagnostic histopathology of tumors*. Ed.: C.D.M. Fletcher. 4th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. Pp. 610–637.
28. *Urologic pathology*. Eds.: R.O. Peterson, I.A. Sesterhenn, C.J. Davis. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Pp. 245–249.
29. Chen Y., Epstein J.I. Primary carcinoid tumors of the urinary bladder and prostatic urethra: a clinicopathologic study of 6 cases. *Am J Surg Pathol* 2011;35(3):442–6. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318208f96a. PMID: 21317716.
30. Fernandez-Acenero M.J., Cordova S., Manzarbeitia F., Medina C. Immunohistochemical profile of urothelial and small cell carcinomas of the bladder. *Pathol Oncol Res* 2011;17(3):519–2. DOI: 10.1007/s12253-010-9341-z. PMID: 21203907.
31. Thompson S., Cioffi-Lavina M., Chapman-Fredricks J. et al. Distinction of high-grade neuroendocrine carcinoma/small cell carcinoma from conventional urothelial carcinoma of urinary bladder: an immunohistochemical approach. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011;19(5):395–9. DOI: 10.1097/PAI.0b013e31820eca9a. PMID: 21617524.
32. Bahrami A., Truong L.D., Ro J.Y. Undifferentiated tumor. True identity by immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(3):326–48. DOI: 10.1043/1543-2165(2008)132[326:UTTIBI]2.0.CO;2. PMID: 18318577.
33. Eble J.N., Young R.H. Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology. *Semin Diagn Pathol* 1997;14(2):98–108. PMID: 9179971.
34. Zhao X., Flynn E.A. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a rare, aggressive neuroendocrine malignancy. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(11):1451–9. DOI: 10.5858/arpa.2011-0267-RS. PMID: 23106592.
35. Cheng L., Pan C.X., Yang X.J. et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer* 2004;101(5):957–62. DOI: 10.1002/cncr.20456. PMID: 15329903.
36. Church D.N., Bahl A. Clinical review – small cell carcinoma of the bladder. *Cancer Treat Rev* 2006;32(8):588–93. DOI: 10.1016/j.ctrv.2006.07.013. PMID: 17008012.
37. Naturale R.T., MacLennan G.T. Small cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006;176(2):781. DOI: 10.1016/j.juro.2006.05.021. PMID: 16813945.
38. Lau S.K., Zhang Y. Pathologic quiz case. A 73-year-old man with a bladder mass. Combined primary small cell neuroendocrine carcinoma and high-grade papillary urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(9):1055–6. DOI: 10.1043/1543-2165(2004)128<1055:PQ C>2.0.CO;2. PMID: 15335246.
39. Sehgal S.S., Wein A.J., Bing Z. et al. Neuroendocrine tumor of the bladder. *Rev Urol* 2010;12(4):e197–201. PMID: 21234264.
40. Thota S., Kistangari G., Daw H., Spiro T. A clinical review of small-cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):73–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2012.11.002. PMID: 23266053.
41. Ismaili N., Heudel P.E., Elkarak F. et al. Outcome of recurrent and metastatic small cell carcinoma of the bladder. *BMC Urol* 2009;9:4. DOI: 10.1186/1471-2490-9-4. PMID: 19500382.
42. Choong N.W., Quevedo J.F., Kaur J.S. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* 2005;103(6):1172–8. DOI: 10.1002/cncr.20903. PMID: 15700264.
43. Quek M.L., Nichols P.W., Yamzon J. et al. Radical cystectomy for primary neuroendocrine tumors of the bladder: the University of Southern California experience. *J Urol* 2005;174(1):93–6. DOI: 10.1097/01.ju.0000162085.20043.1f. PMID: 15947585.
44. Siefker-Radtke A.O., Dinney C.P., Abrahams N.A. et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M.D. Anderson cancer experience. *J Urol* 2004;172(2):481–4. PMID: 15247709.
45. Lohrisch C., Murray N., Pickles T., Sullivan L. Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer* 1999;86(11):2346–52. PMID: 10590377.
46. Bex A., Nieuwenhuijzen J.A., Kerst M. et al. Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology* 2005;65(2):295–9. DOI: 10.1016/j.urology.2004.09.049. PMID: 15708041.
47. Mackey J.R., Au H.J., Hugh J., Venner P. Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 1998;159(5):1624–9. DOI: 10.1097/00005392-199805000-00058. PMID: 9554367.
48. Chekrine T., De Bari B., Cassier P. et al. Carcinome neuroendocrine à petites cellules de la vessie: à propos d'une observation et revue de littérature. *Cancer*

- Radiother 2011;15(3):250–3.
DOI: 10.1016/j.canrad.2010.11.013.
PMID: 21420344.
49. Elktaibi A., Nasri A., Oukabli M. et al. Carcinome neuroendocrine à petites cellules de la vessie: une entité anatomoclinique rare et agressive. *J Afr Cancer Afr J Cancer* 2013;5(4):237–9. DOI: 10.1007/s12558-013-0283-8.
50. Macedo L.T., Ribeiro J., Curigliano G. et al. Multidisciplinary approach in the treatment of patients with small cellbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(7):558–62. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.04.005. PMID: 21555200.
51. Abenzoza P., Manivel C., Sibley R.K. Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation of the urinary bladder. *Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. Arch Pathol Lab Med* 1986;110(11):1062–6. PMID: 3778122.
52. Hailemariam S., Gaspert A., Komminoth P. et al. Primary, pure, large-cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol* 1998;11(10):1016–20. PMID: 9796733.
53. Evans A.J., Al-Maghrabi J., Tsihlias J. et al. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(10):1229–32. DOI: 10.1043/0003-9985(2002)126<1229:PLCNCO>2.0.CO;2. PMID: 12296766.
54. Dunder P., Pesl M., Povysil C. et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder with lymphoepithelioma-like features. *Pathol Res Pract* 2003;199(8):559–63. DOI: 10.1078/0344-0338-00462. PMID: 14533941.
55. Li Y., Outman J.E., Mathur S.C. Carcinosarcoma with a large cell neuroendocrine epithelial component: first report of an unusual biphasic tumour of the urinary bladder. *J Clin Pathol* 2004;57(3):318–20. PMID: 14990609.
56. Lee K.H., Ryu S.B., Lee M.C. et al. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Pathol Int* 2006;56(11):688–93. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2006.02031.x. PMID: 17040293.
57. Alijo Serrano F., Sanchez-Mora N., Angel Arranz J. et al. Large cell and small cell neuroendocrine bladder carcinoma: immunohistochemical and outcome study in a single institution. *Am J Clin Pathol* 2007;128(5):733–9. DOI: 10.1309/HTREM6QYQDYGNWYA. PMID: 17951193.
58. Akamatsu S., Kanamaru S., Ishihara M. et al. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Int J Urol* 2008;15(12):1080–3. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02168.x. PMID: 19120517.
59. Bertaccini A., Marchiori D., Cricca A. et al. Neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: case report and review of the literature. *Anticancer Res* 2008;28(2B):1369–72. PMID: 18505081.
60. Lee W.J., Kim C.H., Chang S.E. et al. Cutaneous metastasis from large-cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder expressing CK20 and TTF-1. *Am J Dermatopathol* 2009;31(2):166–9. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31818eba4c. PMID: 19318803.
61. Oshiro H., Gomi K., Nagahama K. et al. Urinary cytologic features of primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: a case report. *Acta Cytol* 2010;54(3):303–10. DOI: 10.1159/000325039. PMID: 20518415.
62. Tsugu A., Yoshiyama M., Matsumae M. Brain metastasis from large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Surg Neurol Int* 2011;109:215–8. DOI: 10.1007/978-3-211-99651-5_33. PMID: 20960345.

Вклад авторов

Д. В. Аббасова: обзор литературы по теме статьи, написание текста рукописи, анализ статистических данных;

С. Б. Поликарпова: разработка дизайна статьи, редактирование текста рукописи;

Н. А. Козлов: написание текста соответствующего раздела статьи;

А. С. Маркова, В. Ю. Кирсанов: обзор литературы по теме статьи, редактирование текста рукописи;

Е. А. Богущ: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

D. V. Abbasova: reviewing of publications of the article's theme, article writing, statistical data analysis;

S. B. Polikarpova: developing the research design, article editing;

N. A. Kozlov: writing the text of the relevant section of the article;

A. S. Markova, V. Yu. Kirsanov: reviewing of publications of the article's theme, article editing;

E. A. Bogush: reviewing of publications of the article's theme, scientific article editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д. В. Аббасова/D. V. Abbasova: <https://orcid.org/0000-0001-6141-0511>

С. Б. Поликарпова/S. B. Polikarpova: <https://orcid.org/0000-0003-3201-0804>

Н. А. Козлов/N. A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

А. С. Маркова/A. S. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-3172-2909>

Е. А. Богущ/E. A. Bogush: <https://orcid.org/0000-0001-5601-3669>

В. Ю. Кирсанов/V. Yu. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0003-1034-4432>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.12.2018. **Принята к публикации:** 14.02.2019.

Article received: 10.12.2018. **Accepted for publication:** 14.02.2019.