

Для цитирования: Сафронова К.В., Артемьева А.С., Нюганен А.О., Кутушева Г.Ф., Чуглова Д.А., Микая Н.А., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Беляев А.М., Ульрих Е.А. Нейроэндокринные опухоли шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 97–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-97-107.

For citation: Safronova K.V., Artemieva A.S., Nuganen A.O., Kutusheva G.F., Chuglova D.A., Mikaya N.A., Berlev I.V., Urmancheeva A.F., Belyaev A.M., Ulrich E.A. Neuroendocrine tumors of the cervix. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 97–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-97-107.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ШЕЙКИ МАТКИ

К.В. Сафронова^{1,2}, А.С. Артемьева¹, А.О. Нюганен¹, Г.Ф. Кутушева³,
Д.А. Чуглова¹, Н.А. Микая¹, И.В. Берлев^{1,2}, А.Ф. Урманчеева^{1,2},
А.М. Беляев^{1,2}, Е.А. Ульрих^{1,2,4}

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹

Россия, 197758, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

E-mail: kristina-skalli@yandex.ru¹

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России; г. Санкт-Петербург, Россия²

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41²

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия³

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8³

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России; г. Санкт-Петербург, Россия⁴

Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2⁴

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных об особенностях этиологии и диагностики, клинической картине и различных подходах в лечении нейроэндокринных опухолей шейки матки. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах PubMed и cochrane Library, анализировались публикации с 1980 по 2019 г., 53 из которых были использованы для написания данного обзора. Также в публикации освещены 6 случаев собственных наблюдений в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. **Результаты.** Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются крайне редкими и агрессивными злокачественными новообразованиями нижнего женского полового тракта, среди которых НЭО шейки матки встречаются чаще всего. Из-за редкости этих опухолей в настоящее время отсутствуют стандарты по лечению, основанные на проспективных, хорошо спланированных клинических исследованиях. По этим причинам НЭО представляют собой актуальную проблему для клиницистов. По данным собственных наблюдений, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова средний возраст пациенток (n=6) составил 46 лет, возрастной диапазон 32–71 год; распределение по гистотипу: крупноклеточная нейроэндокринная карцинома – 4, мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома – 2 пациентки. Одна пациентка с IIIA стадией выбыла из наблюдения; из 5 прослеженных 2 пациентки с IIIA и IIB стадией умерли от прогрессирования заболевания через 6 и 11 мес соответственно, 1 пациентка с IB1 стадией после комбинированного лечения находится в ремиссии 16 мес. Две пациентки со IIB стадией в настоящее время продолжают получать первичное лечение. **Заключение.** Основная клиническая проблема заключается в редкой встречаемости данного гистологического подтипа опухоли шейки матки. Выбор тактики лечения решается мультидисциплинарно и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: нейроэндокринные карциномы, нейроэндокринные неоплазии, нейроэндокринные опухоли, шейка матки.

NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE CERVIX

K.V. Safronova^{1,2}, A.S. Artemieva¹, A.O. Nuganen¹, G.F. Kutusheva³,
D.A. Chuglova¹, N.A. Mikaya¹, I.V. Berlev^{1,2}, A.F. Urmancheeva^{1,2},
A.M. Belyaev^{1,2}, E.A. Ulrich^{1,2,4}

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St-Petersburg, Russia¹
68, Leningradskaya Street, Pesochny, 19775, St-Petersburg, Russia.

E-mail: kristina-skalli@yandex.ru¹

I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St-Petersburg, Russia²
41, Kirochnaya Street, 191015, St-Petersburg, Russia²

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia³
6–8, Lev Tostoy Street, 197022, St-Petersburg, Russia³

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St-Petersburg, Russia⁴
2, Litovskaya Street, 194100, St-Petersburg, Russia⁴

Abstract

The purpose of the study was to summarize the available data on etiology, diagnosis, clinical symptoms and signs as well as on various approaches to the treatment of neuroendocrine cervical tumors. **Material and Methods.** The relevant sources were searched in the PubMed and cochrane Library systems, and publications from 1980 to 2019 were analyzed, 53 of which were used to write this review. We also included 6 case reports from N.N. Petrov National Research Center of Oncology. **Results.** Neuroendocrine tumors (NETs) are extremely rare and aggressive malignancies of the female genital tract, among which NETs of the cervix are the most common. Due to the rarity of these tumors, there are currently no treatment standards based on prospective, well-planned clinical trials. For these reasons, NETs present a significant therapeutic challenge for clinicians. **Case reports.** Six patients ranged in age from 32 to 71 years, with a median age of 46 years, were diagnosed with large-cell neuroendocrine carcinoma (4 patients) and small-cell neuroendocrine carcinoma (2 patients). One patient with stage IIIA dropped out of the follow-up schedule. Out of 5 followed up patients, 2 patients with stage IIIA and IIB died of disease progression after 6 and 11 months, respectively. One patient with stage IB1 is in remission for 16 months. Two patients with stage IIB continue to receive primary treatment. **Conclusion.** Neuroendocrine carcinoma of the cervix is a rare variant of cervical cancer. The choice of treatment options is decided only by a multidisciplinary team of doctors, and further research is required.

Key words: neuroendocrine carcinomas, neuroendocrine neoplasias, neuroendocrine tumors, cervix.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются крайне редкими и агрессивными злокачественными новообразованиями нижнего женского полового тракта, среди которых НЭО шейки матки встречаются чаще всего [1]. Впервые нейроэндокринную карциному шейки матки описал Albores-Saavedra в 1972 г. На долю НЭО приходится 1,4 % всех инвазивных злокачественных опухолей шейки матки, ежегодно в США регистрируется до 200 новых случаев [2, 3]. В мировой литературе, по данным 147 исследований, сообщается о 3 538 случаях НЭО шейки матки [3].

Для нейроэндокринных карцином, в отличие от плоскоклеточных карцином и аденокарцином, характерно наличие лимфоваскулярной инвазии, высокой частоты метастазирования в регионарные лимфатические узлы, а также развитие местных и отдаленных рецидивов. Сам термин «нейроэндокринный» означает, что опухолевые клетки происходят из эмбриональной нейроэктодермы и имеют иммуногистохимический профиль, соответствующий нормальным нейроэндокринным клеткам [4]. Чаще всего НЭО развиваются в желудочно-

кишечном тракте, поджелудочной железе, легких и подразделяются на высокодифференцированные НЭО и низкодифференцированные НЭО [5]. В женском половом тракте эти опухоли наблюдаются редко [6]. По частоте нейроэндокринных опухолей шейки матки на первом месте находится мелко-клеточная нейроэндокринная карцинома (80 %), на втором – крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (12 %), затем другие гистологические типы, такие как недифференцированные нейроэндокринные опухоли (8 %) [7].

По мнению D.S. Klimstra et al., дифференцировка нейроэндокринных опухолей определяется секрецией в кровотоки биологически активных веществ, обычно пептидных гормонов или биоаминов, опухолевыми клетками [8]. Большинство нейроэндокринных опухолей происходят из нейроэндокринных клеток, распределенных по кишечнику, эпителию дыхательных путей и парафолликулярных клеток в щитовидной железе. Гипофиз, паращитовидная железа и адреномедуллярные новообразования имеют определенные общие характеристики с этими опухолями, но

рассматриваются отдельно. НЭО обнаруживаются практически во всех тканях организма [9, 10]. Независимо от анатомического расположения клинические и патологические особенности являются общими для нейроэндокринных новообразований, при этом могут добавляться проявления данных опухолей, характерные для органа происхождения.

Высокодифференцированные и низкодифференцированные НЭО представляют собой две разные категории опухолей с различной этиологией, патогенезом, клинической картиной, патоморфологическими особенностями, молекулярными изменениями, прогнозом и ответом на терапию. Высокодифференцированные НЭО обычно диагностируются у пациентов с нейроэндокринными неопластическими синдромами, такими как множественная эндокринная неоплазия, или синдромом фон Хиппеля–Линдау, большинство из них относительно индолентны [4].

По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results, Research), в США с 1977 по 2003 г. зарегистрировано 290 женщин с НЭО, 27 527 с плоскоклеточным раком и 5 231 с аденокарциномой шейки матки, с ежегодной заболеваемостью 0,06 на 100 000 женщин, 6,6 на 100 000 женщин и 1,2 на 100 000 женщин соответственно [11]. Последующий ретроспективный анализ выявил 127 332 пациентки с инвазивным раком шейки матки из Национальной базы данных рака за период с 1998 по 2011 г. [12]. Из них у 1896 (1,5 %) женщин была диагностирована нейроэндокринная карцинома шейки матки, у 101 240 (79,5 %) зарегистрирован плоскоклеточный рак, у 24 196 (19,0 %) – аденокарцинома. Пациентки с нейроэндокринными карциномами, по сравнению с больными плоскоклеточным раком, были моложе, большинство белой расы и чаще у них диагностировались распространенные опухолевые процессы. Выявляются также смешанные формы НЭК, ассоциированные с плоскоклеточным раком или аденокарциномой шейки матки [13–15].

Этиология нейроэндокринных опухолей шейки матки до конца не изучена. В литературе есть данные о связи НЭО с вирусом папилломы человека (ВПЧ), в то время как таковая связь между плоскоклеточной карциномой, аденокарциномой и железисто-плоскоклеточной карциномой шейки матки с ВПЧ научно доказана [16, 17]. М. Alejo et al. в исследовании, включившем 49 случаев нейроэндокринных карцином шейки матки, выявили ДНК ВПЧ, определили их генотипы и связь с гистологическими и иммуногистохимическими особенностями опухоли [18]. В 86 % нейроэндокринных опухолей выявлялась ВПЧ, одиночная инфекция (один тип ВПЧ) была зарегистрирована у 98 %, среди них ВПЧ 16 типа выявлен у 55 % нейроэндокринных опухолей, ВПЧ 18 – у 41 % и 4 % опухолей были положительными для других

типов ВПЧ. При нейроэндокринных опухолях ВПЧ 18 выявлялся в 4 раза чаще, чем иные типы ВПЧ – 41 % против 10 % по сравнению с плоскоклеточной карциномой и аденокарциномой соответственно. Авторы предположили, что более высокая частота ВПЧ 18 типа как в нейроэндокринных опухолях, так и в аденокарциномах указывает на большее сродство ВПЧ 18 к эндокринным железистым клеткам, по сравнению с другими типами ВПЧ. Нейроэндокринные опухоли чаще ассоциируются с сопутствующими железистыми (а не плоскоклеточными) поражениями. Нейроэндокринные карциномы значительно чаще сопровождаются лимфоваскулярной инвазией, именно это характерно для ВПЧ 18-ассоциированных опухолей [19].

По данным Y. Kasuga et al., из 37 случаев низкодифференцированных нейроэндокринных карцином в 72 % выявлен ВПЧ высокого риска (ВПЧ 16 – у 14 %, ВПЧ 18 – у 86 %) [20]. Р.Е. Castle et al. опубликовали анализ 32 исследований, включивших 403 пациентки с мелкоклеточной нейроэндокринной карциномой, и 9 исследований, включивших 45 случаев крупноклеточной нейроэндокринной карциномы [21]. В 85 % случаев мелкоклеточные карциномы были ВПЧ-ассоциированными, при этом ВПЧ высокого риска (ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18) – у 78 %. В субанализе 5 исследований, включивших 75 пациенток с мелкоклеточной нейроэндокринной карциномой, они были ВПЧ-ассоциированы в 100 % случаев, р16 положительны – в 93 %. Крупноклеточные нейроэндокринные карциномы ВПЧ-ассоциированы у 88 % (ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18 – 86 %).

Возможная связь между нейроэндокринными карциномами шейки матки и ВПЧ является очень важной находкой, поскольку развитие злокачественных заболеваний предотвратимо с помощью вакцинации против ВПЧ. Это также открывает перспективы применения иммунотерапии или терапевтических вакцин для лечения женщин с этим заболеванием.

До 2017 г. классификация нейроэндокринных опухолей шейки матки была аналогична классификации эндокринных опухолей легких и тимуса. В настоящее время НЭО шейки матки рассматривается отдельно. В статье, опубликованной J.Y. Kim et al. в 2017 г., интерпретирована классификация ВОЗ 2014 г. и гистологическая дифференцировка опухоли относительно митотической активности и индекса пролиферации опухоли (Ki67). НЭО шейки матки представлены высококодифференцированными нейроэндокринными неоплазиями (НЭН), НЭО G1 (также известные как типичный карциноид), НЭО G2 (также известные как атипичный карциноид) и НЭО G3, низкодифференцированными нейроэндокринными карциномами (НЭК), включающими мелкоклеточные НЭК и крупноклеточные НЭК (табл. 1) [5].

Дифференцировка нейроэндокринных неоплазий шейки матки [5]
Differentiation of neuroendocrine neoplasms of the cervix [5]

Классификация/дифференцировка/ Classification	Митотический индекс ^{1/} Mitotic index ¹	Индекс Ki67 ^{2/} Ki67 index ²
Высокодифференцированные НЭН/Highly differentiated NEN		
НЭО G1/Neuroendocrine tumors G1	<2/10	≤2
НЭО G2/Neuroendocrine tumors G2	2–20	3–20
НЭО G3 ³ /Neuroendocrine tumors G3 ³	>20	>20
Низкодифференцированные НЭН/Low-grade NEN		
НЭК G3/ NEC G3	>20	>20
Мелкоклеточные карциномы/Small cell carcinomas		
Крупноклеточные карциномы/Large cell carcinomas		

Примечание: ¹ – митотический индекс, основан на оценке митозов в 50 полях зрения (на большом увеличении микроскопа; 0,2 мм² каждое) в областях с более высокой клеточной плотностью; выражается в количестве митозов на 10 полей (митоз/2мм²); ² – индекс пролиферации Ki67: основан на оценке ≥500 опухолевых клеток в областях с наиболее выраженным ядерным окрашиванием (так называемые горячие точки); ³ – НЭТ G3 определяется как НЭТ с индексом пролиферации Ki67/митотическим индексом >20 и без морфологических особенностей мелкоклеточной НЭК или крупноклеточной НЭК. НЭН – нейроэндокринная неоплазия, НЭТ – нейроэндокринная опухоль, НЭК – нейроэндокринная карцинома.

Note: ¹ – mitotic index: based on an assessment of mitosis in 50 fields of view (high magnification microscope; 0.2 mm² each) in areas of higher cell density; expressed in the number of mitoses per 10 fields (mitosis/2mm²); ² – Ki67 proliferation index: based on an assessment of ≥500 tumor cells in areas with the most pronounced nuclear staining (so-called hot spots); ³ – NET G3 is defined as NET with a proliferation index Ki67/mitotic index >20 and no morphological features of small cell NEC or large cell NEC. NEN – neuroendocrine neoplasia, NET – neuroendocrine tumor, NEC – neuroendocrine carcinoma.

Мелкоклеточный нейроэндокринный рак характеризуется монотонной популяцией клеток с овоидным или немного вытянутым гиперхромным ядром со скудной слабовыраженной цитоплазмой, высокой митотической активностью и наличием апоптотических телец, также могут присутствовать артефакты сдавления (crush-феномен), фрагментация ядер, а также некрозы. Наиболее характерен диффузный тип роста, может также быть представлен гнездный, трабекулярный, псевдогландулярный и другие типы роста.

Крупноклеточный нейроэндокринный рак характеризуется наличием крупных полигональных клеток с низким ядерноцитоплазматическим соотношением, ядра которых с грубым хроматином и с крупными ядрышками. Для крупноклеточной карциномы также характерна высокая митотическая активность, солидный, трабекулярный, псевдогландулярный типы роста [22].

Положительное иммуногистохимическое окрашивание нейроэндокринных маркеров, таких как синаптофизин (SYN), хромогранин (CHG), CD56 (N-CAM) и нейрон-специфическая энолаза (NSE), является диагностическим признаком НЭК. Для установления диагноза рекомендуется позитивное окрашивание как минимум двух нейроэндокринных маркеров. SYN и CD56 являются наиболее чувствительными маркерами. Однако в некоторых случаях мелкоклеточная НЭК не экспрессирует нейроэндокринные маркеры.

T. Giorgaze et al. рекомендуют для диагностики НЭК жидкостную цитологию с использованием иммуноцитохимической панели нейроэндокринных маркеров (синаптофизин, хромогранин и CD56),

помимо цитокератина и p16 [23]. В центре им. М.Д. Андерсона разработан алгоритм диагностики нейроэндокринных карцином шейки матки. Он заключается в проведении тщательного гинекологического обследования, включая ректовагинальное обследование и ПЭТ/КТ-сканирование для клинического стадирования. Магнитно-резонансная томография или ультразвуковое исследование органов малого таза выполняется перед хирургическим лечением, для локализованных форм НЭК с целью оценки местного распространения заболевания, в то время как при местнораспространенной форме заболевания – для планирования лучевой терапии [7]. Выполнение МРТ головного мозга рекомендовано только при наличии метастазов в легких или печени, либо неврологических симптомов.

Стадирование нейроэндокринных карцином осуществляется по той же системе FIGO 2018 г., которая применяется и для других форм злокачественных новообразований шейки матки.

Мелкоклеточную нейроэндокринную карциному следует дифференцировать от других мелкоклеточных опухолей, которые могут метастатически поражать шейку матки, таких как лимфома, меланома, нейробластома, рабдомиосаркома и саркома Юинга. Также необходим дифференциальный диагноз с мелкоклеточным типом плоскоклеточного рака. Диффузная ядерная позитивность p63 информативна для подтверждения мелкоклеточного типа плоскоклеточной карциномы, а не мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы, хотя иногда мелкоклеточная и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома могут проявлять ядерную иммунореактивность p63 [24, 25].

Наиболее часто пациентки предъявляют жалобы на аномальное кровотечение из половых путей и посткоитальные выделения, иногда на боль в животе или дизурию [26, 27]. Клиническое проявление «карциноидного синдрома» встречается крайне редко, несмотря на нейроэндокринное происхождение этих опухолей [28–31]. При гинекологическом осмотре может выявляться опухолевое поражение шейки матки (от 0,5 до 11 см в диаметре). Сами образования, как правило, большие, иногда с «бочкообразным» видом [26, 32].

Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома проявляется чрезвычайно агрессивным биологическим поведением, с высокой склонностью к лимфогенному и гематогенному распространению, с последующей высокой смертностью даже среди пациенток, у которых диагностирована ранняя стадия заболевания [23, 27, 33, 34]. Наиболее распространенными участками отдаленных метастазов являются метастазы в кости, головной мозг, печень и костный мозг [11, 35]. Таким образом, пациенткам с подтвержденной мелкоклеточной НЭЖ рекомендуется выполнить дополнительные методы диагностики (ПЭТ/КТ, МРТ, УЗИ, остеосцинтиграфию и др.) с целью исключить метастазы в кости, печень, головной и костный мозг [35].

Средний возраст пациенток с мелкоклеточной нейроэндокринной карциномой составляет от 37 до 46 лет (возрастной диапазон: 14–78 лет) [27, 34, 36–40]. По мнению ряда авторов, наиболее важным прогностическим фактором является стадия опухоли [11, 32, 36–38, 40].

J.K. Chan et al. сообщили о результатах лечения 34 пациенток в медицинском центре Калифорнийского университета в Ирвине (США) [41]. Медиана общей выживаемости составила 31 мес для I–IIA FIGO стадий против 10 мес для стадий IIB–IV. В исследование O. Zivanovic et al. включено 17 больных, получавших лечение в Онкологическом центре Мемориал Слоан Кеттеринг (США). Общая выживаемость составляла 31,2 мес для стадий IA1–IB2 по сравнению с 6,4 мес для стадий IIB–IV [40]. В ретроспективном тайваньском исследовании, включавшем 104 пациентки с I стадией, 19 – с IIA стадией, 23 – с IIB стадией, 9 – с III стадией, 24 – с IV стадией, средняя безрецидивная выживаемость составила 16,0 мес, общая выживаемость – 24,8 мес [42].

При оценке регионарных лимфоузлов у пациенток, перенесших радикальное хирургическое вмешательство, наличие метастатических лимфатических узлов диагностировано в 45–57 % и лимфоваскулярная инвазия примерно в 80 % случаев [32, 43, 44]. Общая 5-летняя выживаемость варьировала от 14 до 67 % для всех стадий, колеблясь от 30 до 60 % для ранних стадий и от 0 до 17 % для поздних стадий [13, 41, 43–45].

Кроме состояния лимфатических узлов [43, 46], другими не менее значимыми прогностическими

факторами являются размер опухоли [37, 38, 41, 43], глубина инвазии [46], лимфоваскулярная инвазия [46] и отрицательный край резекции [41]. В исследовании A. Bermúdez et al. 5-летняя общая выживаемость при опухолях менее 4 см составила 76 % против 18 % при НЭЖ более 4 см [43]. Общая выживаемость у пациенток с неизменными лимфатическими узлами составила 72 % против 11 % у пациенток с метастатическим поражением лимфатических узлов [43, 46].

В исследовании SEER (США) 2008 г. независимыми прогностическими факторами для общей выживаемости, помимо стадии, были возраст и раса [11]. При крупноклеточных нейроэндокринных карциномах средний возраст пациенток колеблется от 37 до 57 лет (диапазон – 21–75 лет) [28, 46–50]. Данный тип опухоли проявляет агрессивное биологическое поведение с высоким риском рецидива и отдаленного метастазирования даже на ранних стадиях заболевания, большинство пациенток умирают в течение 2–3 лет после постановки диагноза [41–44, 51, 52]. H. Rhemtula et al. сообщили, что 3 из 5 пациенток умерли в течение 6 мес [50]. J.R. Embry et al. при анализе 62 случаев крупноклеточной НЭЖ обнаружили, что I стадия FIGO была у 58 % пациенток, II – у 16 %, III – у 2 %, IV – у 8 %, не стадированы – 16 % [49]. Медиана общей выживаемости для всех стадий составила 16,5 мес (диапазон – 0,5–151 мес): для I стадии – 19 мес, для II стадии – 17 мес, для III стадии – 3 мес, для IV стадии – 1,5 мес. Стадия опухоли была независимой прогностической переменной при многофакторном анализе.

Пока не разработаны рекомендации по лечению нейроэндокринных карцином шейки матки. Современный комплексный подход, объединяющий радикальную гистерэктомию, системную химиотерапию и лучевую терапию, в основном экстраполирован из данных, полученных при лечении нейроэндокринных карцином легкого [41–44, 51, 52].

Исследование C.V. Gilks et al. включало 12 пациенток с крупноклеточными НЭЖ, из них IA2 стадия была у 2, IB стадия – у 9, IIA стадия – у 1 больной [47]. Всем пациенткам выполнена радикальная гистерэктомия с последующей адьювантной химиотерапией в 8 случаях, дополненной послеоперационной лучевой терапией в 2 случаях. В течение 6–24 мес наблюдения у 7 пациенток был зарегистрирован рецидив опухоли, все умерли от прогрессирования заболевания.

T.C. Krivak et al. описали 2 случая НЭЖ шейки матки. Одной пациентке с IB1 стадией выполнена радикальная гистерэктомия с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией без адьювантного лечения, через 6 мес после операции выявлены множественные метастазы в легких [46]. Пациентка получила химиотерапию с последующим удалением метастазов в легких. Через 3 мес вновь

были выявлены метастазы в легком, которые последовательно лечили различными химиотерапевтическими линиями, радиотерапией и ингибитором протеинкиназы С, пациентка умерла от прогрессирования заболевания через 35 мес после постановки диагноза. Пациентка с ПА стадией получила курс химиолучевой терапии, через 9 мес после первичного лечения диагностированы метастазы в легкие и печень [46]. Она отказалась от дальнейшей терапии и умерла от прогрессирования заболевания через 33 мес после постановки диагноза.

В исследовании Y. Sato et al. (2003) 6 пациенткам с крупноклеточной НЭЖ шейки матки IV–PA стадии на первом этапе лечения выполнена радикальная операция с последующей адъювантной химиотерапией (режим не указан) и курсом дистанционной лучевой терапии [48]. Четверо (67 %) пациенток умерли от рецидива заболевания. Одной больной, с метастазами в легких, выявленными через 12 мес после первичной операции, были выполнены лобэктомия и лучевая терапия, при этом наблюдалась ремиссия 139 мес. Еще одна пациентка жива без признаков рецидива заболевания в течение 12 мес после операции.

H. Rhemtula et al. сообщили о 5 пациентках с крупноклеточной НЭЖ, из них у 3 диагностирован местнораспространенный процесс, у 2 – НЭЖ с отдаленными метастазами [50]. Две пациентки, получившие лучевую терапию, умерли от прогрессирования заболевания через 3 мес. Одной больной с IV стадией, диагностированной через 6 нед после родов, выполнена радикальная гистерэктомия с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией и 5 циклов адъювантной химиотерапии [53]. Пациентка жива без признаков заболевания 24 мес после постановки диагноза.

Алгоритм первичного лечения низкодифференцированной нейроэндокринной карциномы шейки матки был предложен онкологическим центром им. М.Д. Андерсона [7].

Собственные наблюдения

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2010 по 2019 г. зарегистрировано 6 случаев нейроэндокринных опухолей шейки матки (табл. 2). Средний возраст пациенток – 46 лет, возрастной диапазон от 32 лет до 71 года. У 4 пациенток диагностирована крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, у 2 пациенток – мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома. Распределение по стадиям крупноклеточных НЭЖ: 1 пациентка с IVB стадией по FIGO, 2 – с IIB стадией по FIGO и 1 – с IIIB стадией по FIGO. При мелкоклеточных НЭЖ у обеих пациенток установлена IIIA стадия по FIGO.

Всем пациенткам выполнялось иммуногистохимическое исследование. Во всех случаях с крупноклеточной нейроэндокринной карциномой

отмечено положительное окрашивание синаптофизин, CK8, CK18, p16. Следует отметить, что при дифференциальной диагностике гистологические препараты не окрашивались p40, S100, вименином. При мелкоклеточной карциноме у одной пациентки отмечено положительное окрашивание на синаптофизин, во втором случае оно было отрицательным, в обоих случаях наблюдалось положительное окрашивание на хромогранин А, CK8, CK18. Индекс пролиферации (Ki67) во всех 6 случаях варьировал от 80 до 100 %. Для постановки диагноза нейроэндокринная карцинома шейки матки достаточно положительного окрашивания двумя специфичными нейроэндокринными маркерами.

Учитывая стадию заболевания, в каждом отдельном случае НЭЖ шейки матки проводилось индивидуализированное лечение. Хирургическое вмешательство в объеме радикальной гистерэктомии с последующей адъювантной химиотерапией выполнено 2 пациенткам. Одной пациентке перед хирургическим лечением проведено 3 цикла химиотерапии, при гистологическом исследовании диагностирована полная патоморфологическая регрессия опухоли, в связи с чем в адъювантном режиме проведено 3 цикла консолидирующей химиотерапии. Одной пациентке проведен курс радикальной химиолучевой терапии, 2 больным проведена только химиотерапия.

Из 6 пациенток с нейроэндокринной карциномой шейки матки 1 больная с IIIA стадией выбыла из наблюдения. Из 5 прослеженных 2 пациентки с IIIA и IIB стадией умерли от прогрессирования заболевания через 6 и 11 мес соответственно, 1 больная с IVB стадией после комбинированного лечения находится в ремиссии 16 мес. Две пациентки со IIIB стадией в настоящее время продолжают получать первичное лечение.

Заключение

Нейроэндокринные опухоли шейки матки представляют собой группу крайне агрессивных заболеваний. Свое начало они берут из нейроэндокринных клеток в различных органах и имеют общие морфологические признаки. Данной опухоли свойственна частая лимфоваскулярная инвазия, метастатическое поражение лимфатических узлов, а также высокий риск развития местных и отдаленных рецидивов по сравнению с наиболее распространенными гистотипами опухолей шейки матки, такими как плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома. Большинство опухолей характеризуются неблагоприятным прогнозом с низкими показателями общей выживаемости.

Из-за редкости этих опухолей пока отсутствуют стандарты лечения, основанные на проспективных, хорошо спланированных клинических исследованиях. По этим причинам НЭО представляют собой значительную проблему для клиницистов. Многие авторы сообщают о различных комплексных подхо-

Таблица 2/Table 2

Характеристика пациенток с нейроэндокринными карциномами шейки матки НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

Characteristics of patients with neuroendocrine carcinomas of the cervix

Год лечения/ Year of treatment	Возраст/ Age	Гистологический тип опухоли, ИГХ/ Histological type of tumor, IHC	Клиническая картина/ Clinical symptoms	Стадия FIGO/ FIGO stage	Лечение/ Treatment	Наблюдение/ Follow-up
2010	32	Мелкоклеточная/ Small cell Синаптофизин+/ Synaptophysin+ СК8+ СК18+ Хромогранин А+, Ki67 – 90 %/ Chromogranin A+, Ki67 – 90%	Боли внизу живота, аномальные кровотечения из половых путей/ Lower abdominal pain, abnormal bleeding from the genital tract	IIIА	Курс радикальной химиолучевой терапии/ Radical chemoradiotherapy	На фоне лечения отмечено прогрессирование заболевания, пациентка погибла через 6 мес/ Progression of the disease, the patient died 6 months after starting treatment
2017	39	Крупноклеточная/ Large cell Синаптофизин+/ Synaptophysin+ СК8+ СК18+ p16+ p40 - S100 - Виментин-/ Vimentin- Ki67 – 80 %	Обильные аномальные кровотечения из половых путей/ Abnormal abnormal bleeding from the genital tract	IIВ	Радикальная гистерэктомия, 6 курсов ПХТ «ЕС» (Этопозид, Карбоплатин)/ Radical hysterectomy, 6 courses of PCT «EC» (Etoposide, Carboplatin)	Рецидив через 2 мес (метастазы в головной мозг, влагалище, хирургическое удаление метастатических очагов в головном мозге, резекция влагалища, курс лучевой терапии). Период наблюдения – 11 мес, пациентка погибла от прогрессирования заболевания/ Relapse after 2 months (metastases in the brain, vaginal resection, course of radiation therapy. The follow-up period was 11 months, died from the progression of the disease)
2017	66	Мелкоклеточная/ Small cell СК8+ СК18+ Хромогранин А+/ Chromogranin A+ Синаптофизин-/ Synaptophysin- Ki67 – 90 %	Аномальное кровотечение из половых путей на фоне 16 лет менопаузы/ Abnormal bleeding from the genital tract against the background of 16 years of menopause	IIIА	1 курс ПХТ «ЕР» (Этопозид, Цисплатин)/ 1 course of PCT «ER» (Etoposide, Cisplatin)	Пациентка выбыла из наблюдения/ The patient was lost to follow-up
2017	36	Крупноклеточная/ Large cell Синаптофизин+/ Synaptophysin+ СК8+ СК18+ p16+ p40- S100- Виментин-/ Vimentin- Ki67 – 100 %	Через 2 мес после родов профузное кровотечение из половых путей/ 2 months after delivery, profuse bleeding from the genital tract	IB1	3 цикла НАПХТ «РС» (Паклитаксел, Карбоплатин), радикальная гистерэктомия (морфологически – полная регрессия опухоли), 3 курса консолидирующей ПХТ «РС»/ 3 cycles of NAPHT «RS» (Paclitaxel, Carboplatin), radical hysterectomy (morphologically - complete tumor regression), 3 courses of consolidating PCT «RS»	16 мес ремиссии/ 16 months of remission

2019	71	<p>Крупноклеточная/ Large cell Синаптофизин+/ Synaptophysin+ CK8+ CK18+ p16+ p40 - S100 - Виментин-/ Vimentin- Ki67 – 95 %</p>	<p>Боли внизу живота, мажущие кровянистые выделения из половых путей/Pain in the lower abdomen, spotting spotting from the genital tract</p>	IIВ	<p>Радикальная гистерэктомия, 1 курс ПХТ «ЕР» (лечение в настоящее время)/ Radical hysterectomy, 1 course of PCT «EP» (currently being treated)</p>	<p>3 мес, получает лечение в настоящее время/ 3 months, currently receiving treatment</p>
2019	32	<p>Крупноклеточная/ Large cell Синаптофизин+/ Synaptophysin+ CK8+ CK18+ p16+ p40 - S100 - Виментин-/ Vimentin- Ki67 – 95 %</p>	<p>Профузное кровотечение из половых путей/ Profuse bleeding from the genital tract</p>	IIВ	<p>3 цикла НАПХТ «ЕР» (Этопозид, Цисплатин)/ 3 cycles of NAPHT «EP» (Etoposide, Cisplatin)</p>	<p>7 мес – прогрессирование/ 7 months – disease progression</p>

дах к лечению нейроэндокринных опухолей, которые в основном экстраполированы из НЭО легких. При НЭК шейки матки рекомендуется выполнение радикальной гистерэктомии с адъювантной химиотерапией или лучевой терапией при ранних стадиях, для местнораспространенных опухолей рекомендовано выполнение радикального курса химиолучевой терапии, иногда предшествующей неоадъювантной полихимиотерапии, с адъювантной химиотерапией и паллиативной химиотерапией для метастатических новообразований.

Пациенткам с IA–IB1–IIA1 стадиями нейроэндокринных опухолей шейки матки следует выполнить радикальную гистерэктомию с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией, с адъювантной химиотерапией по схеме EP (цисплатином и этопозидом). Пациенткам с гистологически подтвержденными положительными хирургическими краями или метастазами в регионарные лимфатические узлы рекомендуется проводить курс адъювантной химиолучевой терапии.

При НЭО шейки матки IB2–IIA2 стадии показано 3 цикла неоадъювантной химиотерапии по схеме EP с последующей радикальной гистерэктомией с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией. При полном патоморфологическом ответе (отсутствие опухолевых клеток в шейке матки с отрицательными лимфатическими узлами) или оптимальном частичном ответе (устойчивая

остаточная опухоль со стромальной инвазией <3 мм и отрицательными лимфатическими узлами) проводится 3 цикла адъювантной химиотерапии по схеме EP.

Пациенткам с наличием остаточной опухоли, инвазией >3 мм стромы шейки матки (внутрицервикально) и отрицательными лимфатическими узлами, а также при распространении опухоли за пределы шейки матки (экстрацервикально) и положительными или отрицательными лимфатическими узлами следует выполнить адъювантную химиолучевую терапию на основе цисплатина с последующим проведением 3 дополнительных циклов химиотерапии (схема EP).

При IIВ–IVA стадии целесообразно проведение 3 циклов неоадъювантной химиотерапии по схеме EP, далее выполнение радикального курса химиолучевой терапии на область малого таза и парааортальную зону с последующими 3 курсами адъювантной химиотерапии (режим EP).

Пациенткам с IVB стадией заболевания проводят химиотерапию по схеме EP, с последующей паллиативной лучевой терапией на малый таз и на зоны отдаленного метастазирования.

Таким образом, основная клиническая проблема заключается в редкости данного гистологического подтипа опухолей шейки матки. Выбор тактики лечения решается мультидисциплинарно и требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tavassoli F.A., Devilee P. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. WHO, IARC Press. Verh Dtsch Ges Pathol 2002; 86: 116–9.
 2. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S. WHO classification of tumours of the female reproductive organs. Lyon IARC Press, 2014. 540 p.

3. Ambros R.A., Park J.S., Shah K.V., Kurman R.J. Evaluation of histologic, morphometric, and immunohistochemical criteria in the differential diagnosis of small cell carcinomas of the cervix with particular reference to human papillomavirus types 16 and 18. Mod Pathol. 1991 Sep; 4(5): 586–93.
 4. Gadducci A., Carinelli S., Aletti G. Neuroendocrine tumors of the uterine cervix: A therapeutic challenge for gynecologic on-

- cologists. *Gynecol Oncol.* 2017 Mar; 144(3): 637–646. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.003.
5. Kim J.Y., Hong S.M., Ro J.Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol.* 2017 Aug; 29: 11–16. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005.
 6. Guadagno E., De Rosa G., Del Basso De Caro M. Neuroendocrine tumours in rare sites: differences in nomenclature and diagnostics - a rare and ubiquitous histotype. *J Clin Pathol.* 2016 Jul; 69(7): 563–74. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203551.
 7. 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.* 2019 Jul; 29(6): 986–995. doi: 10.1136/ijgc-2019-000504.
 8. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D., Lloyd R.V., Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas.* 2010; 39(6): 707–12. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ec124e.
 9. Guadagno E., De Rosa G., Del Basso De Caro M. Neuroendocrine tumours in rare sites: differences in nomenclature and diagnostics - a rare and ubiquitous histotype. *J Clin Pathol.* 2016; 69(7): 563–74. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203551.
 10. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P., Marx A., Nicholson A.G. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep; 10(9): 1240–1242. doi: 10.1097/JTO.0000000000000663.
 11. Chen J., Macdonald O.K., Gaffney D.K. Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol.* 2008 Jun; 111(6): 1394–402. doi: 10.1097/AOG.0b013e318173570b.
 12. Margolis B., Tergas A.I., Chen L., Hou J.Y., Burke W.M., Hu J.C., Ananth C.V., Neugut A.I., Hershman D.L., Wright J.D. Natural history and outcome of neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2016 May; 141(2): 247–254. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.02.008.
 13. Abeler V.M., Holm R., Nesland J.M., Kjørstad K.E. Small cell carcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of 26 patients. *Cancer.* 1994; 73(3): 672–7. doi: 10.1002/1097-0142(19940201)73:3<672::aid-cncr7230730328>3.0.co;2-r.
 14. Toki T., Katayama Y., Motoyama T. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix associated with micro-invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in situ. *Pathol Int.* 1996 Jul; 46(7): 520–5. doi: 10.1111/j.1440-1827.1996.tb03648.x.
 15. Hara H., Ishii E., Hondo T., Nakagawa M., Teramoto K., Oyama T. Cytological features of atypical carcinoid combined with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Diagn Cytopathol.* 2012 Aug; 40(8): 724–8. doi: 10.1002/dc.21657. PMID: 21394936.
 16. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S., Herrero R., Castellsagué X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J.; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6; 348(6): 518–27. doi: 10.1056/NEJMoa021641.
 17. de Sanjosé S., Quint W.G., Alemany L., Geraets D.T., Klaustermeier J.E., Lloveras B., Tous S., Felix A., Bravo L.E., Shin H.R., Vallejos C.S., de Ruiz P.A., Lima M.A., Guimera N., Clavero O., Alejo M., Lombardi-Bosch A., Cheng-Yang C., Tatti S.A., Kasamatsu E., Iljazovic E., Orida M., Prado R., Seoud M., Grce M., Usubutun A., Jain A., Suarez G.A., Lombardi L.E., Banjo A., Menéndez C., Domingo E.J., Velasco J., Nessa A., Chichareon S.C., Qiao Y.L., Lerma E., Garland S.M., Sasagawa T., Ferrera A., Hammouda D., Mariani L., Pelayo A., Steiner I., Oliva E., Meijer C.J., Al-Jassar W.F., Cruz E., Wright T.C., Puras A., Llave C.L., Tzardi M., Agorastos T., Garcia-Barrillo V., Clavel C., Ordi J., Andújar M., Castellsagué X., Sánchez G.I., Nowakowski A.M., Bornstein J., Muñoz N., Bosch F.X.; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010; 11(11): 1048–56. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
 18. Alejo M., Alemany L., Clavero O., Quiros B., Vighi S., Seoud M., Cheng-Yang C., Garland S.M., Juanpere N., Lloreta J., Tous S., Klaustermeier J.E., Quint W., Bosch F.X., de Sanjosé S., Lloveras B.; RIS HPV TT study group. Contribution of Human papillomavirus in neuroendocrine tumors from a series of 10,575 invasive cervical cancer cases. *Papillomavirus Res.* 2018; 5: 134–142. doi: 10.1016/j.pvr.2018.03.005.
 19. Lai C.H., Chang C.J., Huang H.J., Hsueh S., Chao A., Yang J.E., Lin C.T., Huang S.L., Hong J.H., Chou H.H., Wu T.I., Huang K.G., Wang C.C., Chang T.C. Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early-stage cervical cancer undergoing primary surgery. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20; 25(24): 3628–34. doi: 10.1200/JCO.2007.11.2995.
 20. Kasuga Y., Miyakoshi K., Nishio H., Akiba Y., Otani T., Fukutake M., Ikenoue S., Ochiai D., Matsumoto T., Tanaka K., Minegishi K., Kuji N., Roberts R., Aoki D., Tanaka M. Mid-trimester residual cervical length and the risk of preterm birth in pregnancies after abdominal radical trachelectomy: a retrospective analysis. *BJOG.* 2017; 124(11): 1729–1735. doi: 10.1111/1471-0528.14688.
 21. 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. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.12.001.
 22. Howitt B.E., Kelly P., McCluggage W.G. Pathology of Neuroendocrine Tumours of the Female Genital Tract. *Curr Oncol Rep.* 2017 Sep; 19(9): 59. doi: 10.1007/s11912-017-0617-2.
 23. Giordadze T., Kanhere R., Pang C., Ganote C., Miller L.E., Tabaczka P., Brown E., Husain M. Small cell carcinoma of the cervix in liquid-based Pap test: utilization of split-sample immunocytochemical and molecular analysis. *Diagn Cytopathol.* 2012 Mar; 40(3): 214–9. doi: 10.1002/dc.21542.
 24. McCluggage W.G., Kennedy K., Busam K.J. An immunohistochemical study of cervical neuroendocrine carcinomas: Neoplasms that are commonly TTF1 positive and which may express CK20 and P63. *Am J Surg Pathol.* 2010 Apr; 34(4): 525–32. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181d1d457.
 25. Houghton O., McCluggage W.G. The expression and diagnostic utility of p63 in the female genital tract. *Adv Anat Pathol.* 2009 Sep; 16(5): 316–21. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181b507c6.
 26. Chan J.K., Tsui W.M., Tung S.Y., Ching R.C. Endocrine cell hyperplasia of the uterine cervix. A precursor of neuroendocrine carcinoma of the cervix? *Am J Clin Pathol.* 1989 Dec; 92(6): 825–30. doi: 10.1093/ajcp/92.6.825.
 27. Deng G.H., Zhang X., Wu L.Y. Clinicopathological analysis of nine cases of small cell carcinoma of the uterine cervix. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2010 Mar; 32(3): 199–202.
 28. Albores-Saavedra J., Gersell D., Gilks C.B., Henson D.E., Lindberg G., Santiago H., Scully R.E., Silva E., Sobin L.H., Tavassoli F.J., Travis W.D., Woodruff J.M. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute. *Arch Pathol Lab Med.* 1997 Jan; 121(1): 34–9.
 29. Lojek M.A., Fer M.F., Kasselberg A.G., Glick A.D., Burnett L.S., Julian C.G., Greco F.A., Oldham R.K. Cushing's syndrome with small cell carcinoma of the uterine cervix. *Am J Med.* 1980; 69(1): 140–4. doi: 10.1016/0002-9343(80)90513-6.
 30. Ishibashi-Ueda H., Imakita M., Yutani C., Ohmichi M., Chiba Y., Kubo T., Waki M. Small cell carcinoma of the uterine cervix with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Mod Pathol.* 1996 Apr; 9(4): 397–400.
 31. Koch C.A., Azumi N., Furlong M.A., Jha R.C., Kehoe T.E., Trowbridge C.H., O'Dorisio T.M., Chrousos G.P., Clement S.C. Carcinoid syndrome caused by an atypical carcinoid of the uterine cervix. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov; 84(11): 4209–13. doi: 10.1210/jcem.84.11.6126.
 32. Boruta D.M.2nd, Schorge J.O., Duska L.A., Crum C.P., Castrillon D.H., Sheets E.E. Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2001; 81(1): 82–7. doi: 10.1006/gy.2000.6118.
 33. Wang H.L., Lu D.W. Detection of human papillomavirus DNA and expression of p16, Rb, and p53 proteins in small cell carcinomas of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(7): 901–8. doi: 10.1097/00000478-200407000-00009.
 34. Kuroda N., Wada Y., Inoue K., Ohara M., Mizuno K., Toi M., Tanaka A., Wani Y., Yanai H. Smear cytology findings of large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Diagn Cytopathol.* 2013; 41(7): 636–9. doi: 10.1002/dc.21834.
 35. Dongol S., Tai Y., Shao Y., Jiang J., Kong B. A retrospective clinicopathological analysis of small-cell carcinoma of the uterine cervix. *Mol Clin Oncol.* 2014 Jan; 2(1): 71–75. doi: 10.3892/mco.2013.193.
 36. Hoskins P.J., Wong F., Swenerton K.D., Pike J.A., Manji M., McMurtrie E., Acker B., Le Riche J. Small cell carcinoma of the cervix treated with concurrent radiotherapy, cisplatin, and etoposide. *Gynecol Oncol.* 1995; 56(2): 218–25. doi: 10.1006/gy.1995.1035.
 37. Hoskins P.J., Swenerton K.D., Pike J.A., Lim P., Aquino-Parsons C., Wong F., Lee N. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 15; 21(18): 3495–501. doi: 10.1200/JCO.2003.01.501.
 38. Chang T.C., Lai C.H., Tseng C.J., Hsueh S., Huang K.G., Chou H.H. Prognostic factors in surgically treated small cell cervical carcinoma followed by adjuvant chemotherapy. *Cancer.* 1998 Aug 15; 83(4): 712–8. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980815)83:4<712::aid-cncr12>3.0.co;2-v.
 39. 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 Apr; 93(1): 27–33. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.12.027.
 40. Zivanovic O., Leitao M.M.Jr., Park K.J., Zhao H., Diaz J.P., Konner J., Alektiar K., Chi D.S., Abu-Rustum N.R., Aghajanian C. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Analysis of outcome,

recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2009 Mar; 112(3): 590–3. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.11.010.

41. *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: 568–574.

42. *Wang K.L., Chang T.C., Jung S.M., Chen C.H., Cheng Y.M., Wu H.H., Liou W.S., Hsu S.T., Ou Y.C., Yeh L.S., Lai H.C., Huang C.Y., Chen T.C., Chang C.J., Lai C.H.* Primary treatment and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group study. *Eur J Cancer.* 2012; 48(10): 1484–94. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.014.

43. *Bermúdez A., Vighi S., García A., Sardi J.* Neuroendocrine cervical carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82: 32–39.

44. *Sheets E.E., Berman M.L., Hroutas C.K., Liao S.Y., DiSaia P.J.* Surgically treated, early-stage neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1988 Jan; 71(1): 10–14.

45. *Nasu K., Hirakawa T., Okamoto M., Nishida M., Kiyoshima C., Matsumoto H., Takai N., Narahara H.* Advanced small cell carcinoma of the uterine cervix treated by neoadjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin followed by radical surgery. *Rare Tumors.* 2011 Mar 30; 3(1): e6. doi: 10.4081/rt.2011.e6.

46. *Krivak T.C., McBroom J.W., Sundborg M.J., Crothers B., Parker M.F.* Large cell neuroendocrine cervical carcinoma: a report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2001; 82(1): 187–91. doi: 10.1006/gyno.2001.6254.

47. *Gilks C.B., Young R.H., Gersell D.J., Clement P.B.* Large cell neuroendocrine [corrected] carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997 Aug; 21(8): 905–14. doi: 10.1097/0000478-199708000-00004.

48. *Sato Y., Shimamoto T., Amada S., Asada Y., Hayashi T.* Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of six cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2003 Jul; 22(3): 226–30. doi: 10.1097/01.PGP.0000071046.12278.D1.

49. *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 Mar; 120(3): 444–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.11.007.

50. *Rhentula H., Grayson W., van Iddekinge B., Tiltman A.* Large-cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix—a clinicopathological study of five cases. *S Afr Med J.* 2001 Jun; 91(6): 525–8.

51. *Emerson R.E., Michael H., Wang M., Zhang S., Roth L.M., Cheng L.* Cervical Carcinomas With Neuroendocrine Differentiation: A Report of 28 Cases With Immunohistochemical Analysis and Molecular Genetic Evidence of Common Clonal Origin With Coexisting Squamous and Adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2016 Jul; 35(4): 372–84. doi: 10.1097/PGP.0000000000000254.

52. *Futagami M., Yokoyama Y., Mizunuma H.* Presentation of a patient with pT2bN1M0 small cell carcinoma of the uterine cervix who obtained long-term survival with maintenance chemotherapy, and literature-based discussion. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011; 32(1): 99–102.

53. *Yoseph B., Chi M., Truskinovsky A.M., Dudek A.Z.* Large-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Rare Tumors.* 2012 Jan 2; 4(1): e18. doi: 10.4081/rt.2012.e18.

Поступила/Received 24.11.2019
Принята в печать/Accepted 03.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сафронова Кристина Витальевна, аспирант отделения онкогинекологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; кафедра онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: kristina-skalli@yandex.ru. SPIN-код: 3861-9453. AuthorID (РИНЦ): 996720.

Артемова Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, заведующая патологоанатомическим отделением с прозекторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5760-5463. AuthorID: 927324.

Нюганен Анна Олеговна, врач-патологоанатом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Кутушева Галия Фетяховна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6670-1493. AuthorID (РИНЦ): 362826.

Чуглова Дина Александровна, врач-патологоанатом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9853-5349, AuthorID (РИНЦ): 957400.

Микая Николай Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). AuthorID (РИНЦ): 383329.

Берлев Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия). AuthorID (РИНЦ): 274121.

Урманчеева Адилля Фетеховна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4169-6011. AuthorID (РИНЦ): 668976.

Беляев Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9445-9473. AuthorID (РИНЦ): 273109.

Ульрих Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, врач отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1110-1844. AuthorID (РИНЦ): 668989.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сафронова Кристина Витальевна: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Артемьева Анна Сергеевна: написание текста рукописи, анализ полученных данных.

Нюганен Анна Олеговна: анализ полученных данных.

Кутушева Галия Феттяховна: анализ полученных данных.

Чуглова Дина Александровна: анализ полученных данных.

Микая Николай Александрович: получение данных для анализа.

Берлев Игорь Викторович: анализ полученных данных.

Урманчеева Адилля Феттеховна: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Беляев Алексей Михайлович: анализ полученных данных.

Ульрих Елена Александровна: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Kristina V. Safronova, MD, Postgraduate, Gynecological Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Oncology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St-Petersburg, Russia). E-mail: kristina-skalli@yandex.ru.

Anna S. Artemyeva, MD, PhD, Head of Laboratory of Cancer Morphology, Head of Pathology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia).

Anna O. Nyuganen, MD, Pathologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia).

Galia F. Kutusheva, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St-Petersburg, Russia).

Dina A. Chuglova, MD, Pathologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia).

Nikolai A. Mikaya, MD, PhD, Head of Gynecologic Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia).

Igor V. Berlev, MD, PhD, Professor, Head of Gynecologic Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Head of Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St-Petersburg, Russia).

Adilia F. Urmanceeva, MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Gynecologic Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of Oncology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St-Petersburg, Russia).

Alexey M. Belyaev, MD, PhD, Professor, Director of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Head of Oncology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St-Petersburg, Russia).

Elena A. Ulrikh, MD, PhD, Professor, Gynecologic Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (St-Petersburg, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Kristina V. Safronova: study conception and design, writing of the manuscript, literature search, data analysis.

Anna S. Artemyeva: writing of the manuscript, data analysis.

Anna O. Nyuganen: data analysis and interpretation.

Galia F. Kutusheva: data analysis and interpretation.

Dina A. Chuglova: data analysis and interpretation.

Nikolai A. Mikaya: data collection.

Igor V. Berlev: data analysis.

Adilia F. Urmanceeva: study conception and design, writing of the manuscript.

Alexey M. Belyaev: data analysis.

Elena A. Ulrikh: study conception and design, writing of the manuscript, literature review, data analysis.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.