

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
Университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский университет)**

На правах рукописи

АББАСОВА ДАРЬЯ ВАЛЕРЬЕВНА

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ РЕДКИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

14.01.12 – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Светлана Борисовна Поликарпова

кандидат медицинских наук

Козлов Николай Александрович

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Нейроэндокринные опухоли мочевыделительной системы	10
1.1.1 Нейроэндокринные новообразования почки	10
1.1.2 Нейроэндокринные новообразования мочевого пузыря	15
1.2. Нейроэндокринные новообразования предстательной железы	21
1.3 Нейроэндокринные новообразования молочной железы	25
1.4 Нейроэндокринные новообразования женской репродуктивной системы	28
1.4.1 Нейроэндокринные новообразования яичников	28
1.4.2 Нейроэндокринные новообразования шейки матки	33
1.4.3 Нейроэндокринные новообразования эндометрия	35
1.5 Первичные нейроэндокринные опухоли печени	37
1.6 Метастазы нейроэндокринной опухоли без выявленного первичного очага ...	40
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Общая характеристика клинического материала	43
2.2 Морфологические и иммуногистохимические методы исследования препаратов	46
2.3 Методы статистической обработки материала	48
ГЛАВА III. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЭН	49
3.1. Особенности клинического течения НЭН опухолей редких локализаций	49
3.1.1 Нейроэндокринные новообразования почки	49
3.1.2 Нейроэндокринные новообразования мочевого пузыря	52
3.1.3 Нейроэндокринные опухоли предстательной железы	55
3.1.4 Нейроэндокринные опухоли молочной железы	56
3.1.5 Нейроэндокринные новообразования яичников	58
3.1.6 Нейроэндокринные новообразования шейки матки	59
3.1.7 Нейроэндокринные новообразования эндометрия	61
3.1.8 Нейроэндокринные новообразования печени	62
3.1.9 Метастазы нейроэндокринных новообразований без ВПО	63

3.2 Диагностика НЭН редких локализаций	65
3.3 Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика НЭН редких локализаций	66
3.4. Лечение и факторы прогноза НЭН редких локализаций	75
3.4.1 Нейроэндокринные новообразования почки.....	75
3.4.2 Нейроэндокринные опухоли предстательной железы	78
3.4.3 Нейроэндокринные новообразования молочной железы	79
3.4.4 Нейроэндокринные новообразования яичников.....	84
3.4.5 Нейроэндокринные новообразования шейки матки.....	87
3.4.6 Нейроэндокринные новообразования эндометрия.....	91
3.4.7 Нейроэндокринные опухоли печени	92
3.4.8 Метастазы НЭН без выявленного первичного очага	95
3.4.9 Анализ показателей выживаемости у пациентов с высокодифференцированными НЭ опухолями редких локализаций и IV стадии заболевания	99
3.4.10 Отдельные клинические случаи НЭН, не входящие в классификацию ВОЗ	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	108
ВЫВОДЫ	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) – это гетерогенная группа злокачественных опухолей, которые могут развиваться в различных органах и тканях из клеток диффузной эндокринной системы. НЭН имеют сходные морфологические характеристики, а клиническая картина может сопровождаться развитием специфических гиперфункциональных синдромов.

НЭН отличаются большим клинико-морфологическим разнообразием и редкостью. В виду того, что в России нет отдельного национального регистра НЭН, они включаются в общую статистику злокачественных новообразований в зависимости от органной принадлежности, в связи с чем мало данных о заболеваемости и смертности именно этой группой опухолей.

Согласно последним классификациям ВОЗ (WHO, 2010, 2017 и 2019), в терминологию данного типа новообразований внесен ряд существенных изменения. НЭН, обладающие высокой степенью дифференцировки и низкой митотической активностью (ранее карциноид и атипичный карциноид), обозначаются как «нейроэндокринная опухоль» (neuroendocrine tumor/NET) и имеют гистологическую градацию G1-G3. Ранее используемый термин «карциноид», в настоящее время используется исключительно в контексте «карциноидного синдрома». Для обозначения низкодифференцированных НЭН высокой степени злокачественности (G3) используют термин нейроэндокринный рак (neuroendocrine carcinoma/NEC), а для всей группы, вне зависимости от степени дифференцировки, предложен нейроэндокринное новообразование (neuroendocrine neoplasm/NEN).

В настоящее время хорошо изучены и наиболее распространены НЭН гастроэнтеропанкреатической и бронхо-легочной систем, доля которых составляет 73% и 25% случаев соответственно. Оставшиеся 2% случаев приходятся на НЭН более редких локализаций, статический учет которых ввиду редкости затруднен, а клинические случаи представлены эпизодическими описаниями единичных наблюдений. К таким опухолям относятся НЭН почки

(фактически лишены статических данных) [1,2], НЭН предстательной железы от 0,5% до 1% [3], НЭН яичников 0,5% [4], НЭН молочной железы от 0,3% до 0,5% [5], мочевого пузыря 0,48-1,0% [6,7]. Прямым следствием столь высокой редкости НЭН вышеуказанных локализаций явилось отсутствие объективной возможности определить пороговые значения митотического и пролиферативного (Ki-67) индексов, ранее показавших независимую роль при оценке прогноза гастроэнтеропанкреатических и бронхолегочных НЭН. Немаловажной проблемой практической онкологии является отсутствие единой тактики ведения пациентов с множественными метастазами НЭН без выявленного первичного очага. Трудности выявления первичной локализации метастатических НЭН не в последнюю очередь обусловлены ограниченными возможностями лабораторных методов диагностики и отсутствием органоспецифических молекулярных маркеров НЭН большинства локализаций.

Ввиду редкости данной группы опухолей и отсутствия достаточного количества данных на сегодняшний день не существует единого алгоритма диагностики и лечения пациентов с НЭН редких локализаций. Как правило, в подобных случаях за основу берется тактика лечения больных более частыми *нейроэндокринными* карциномами той же локализации в сочетании с ведением НЭН пищеварительной или дыхательной систем.

Цель исследования

На основе оптимизации методов диагностики и лечения больных с *нейроэндокринными* опухолями редких локализаций улучшить показатели выживаемости.

Задачи исследования

1. Выявить клиничко-морфологические особенности НЭН редких локализаций.
2. Определить информативность лабораторно-инструментальных и лучевых методов диагностики НЭН редких локализаций с целью оптимизации алгоритма обследования.

3. Оценить взаимосвязь вариантов проведенного лечения с общей и безрецидивной выживаемостью больных НЭН редких локализаций.

4. Провести анализ взаимосвязи пролиферативной активности (индекс Ki-67) НЭН редких локализаций и метастазов НЭН без выявленного первичного очага с прогнозом заболевания.

5. Изучить общую и безрецидивную выживаемость больных с НЭН редких локализаций в зависимости от различных клинико-морфологических параметров.

Научная новизна

Впервые на клиническом материале проанализированы случаи НЭН редких локализаций, проведена оценка информативности различных методов диагностики и лечения в зависимости от распространенности опухолевого процесса, морфологических и биологических характеристик заболевания. Впервые проанализированы и выявлены общие закономерности клинического течения и показатели выживаемости в зависимости от стадии и морфологических особенностей НЭН редких локализаций.

Впервые проанализирована группа больных с метастазами НЭН без выявленного первичного очага и отсутствием признаков органоспецифичности и проведена сравнительная оценка с диссеминированными формами НЭН редких локализаций.

Также впервые на основе однофакторного анализа различных методов лечения были сформированы рекомендации по алгоритму оптимальных методов лечения у больных с НЭН редких локализаций.

В работе продемонстрировано, что в ходе морфологического исследования биопсийного или операционного материала при выявлении опухоли нетипичного строения или подозрительной на нейроэндокринную дифференцировку обязательно выполнение ИГХ исследования с включением в панель антител нейроэндокринных маркеров, а также органоспецифичных маркеров для исключения метастатического поражения.

Теоретическая и практическая значимость

Проведен анализ пациентов с НЭН редких локализаций с учетом клинических, морфологических и биологических свойств, что позволило систематизировать и предположить наиболее оптимальные методы диагностики и лечения.

Полученные результаты позволяют оценить значимость различных методов диагностики и лечения у больных данной группы с целью улучшения отдаленных результатов. С учетом отсутствия клинических рекомендаций при НЭН редких локализаций, анализ собранного материала может послужить основой для выбора оптимального метода диагностики и лечения данной группы больных.

Методы и методология исследования

В основе работы лежит ретроспективный анализ 92 историй болезней больных НЭН редких локализаций, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России с 1995 по 2019гг.

Дизайн исследования основан на анализе клинических, иммуно-морфологических свойств и функционального статуса у пациента с НЭН редких локализаций. А также выявление взаимосвязи между иммуно-морфологическими свойствами данного типа опухолей, тактикой лечения и прогнозом течения заболевания.

При помощи ИГХ метода во всех случаях был выполнен пересмотр архивных гистологических препаратов и реклассификация НЭН в соответствие с критериями ВОЗ (WHO, 2010 и 2019). Для подтверждения нейроэндокринной дифференцировки опухоли во всех случаях было выполнено иммуногистохимическое исследование. В дальнейший анализ были включены только те случаи НЭН, где отсутствовала иммуногистохимическая экспрессия маркеров желудочно-кишечной (CDX-2, SATB2, Cadherin-17), панкреатической (PAX-8, ISL1, PDX-1) и легочной дифференцировки (TTF-1). Индекс пролиферативной активности опухолей устанавливался на основании оценки ядерной экспрессии Ki-67 (моноклональные антитела к MIB-1, Dako). Индекс Ki-

67 оценивался по стандартной методике, ранее валидированной для НЭН легочной и гастроэнтеропанкреатической локализации.

Во всех случаях окончательное заключение о линии дифференцировки опухоли (нейроэндокринная, смешанная), ее биологическом потенциале (G1, G2, G3) и органной принадлежности (исключение метастатического поражения) было основано на сочетании гистологического и иммуногистохимического исследований с результатами клинико-радиологического обследования пациента.

Статистическая обработка данных, полученных в исследовании, производилась с помощью программ Excel (Microsoft, США) и SAS (версия 11.0, SAS, США). Дескриптивные статистики приведены как частоты для качественных признаков и как среднее и ошибка среднего для количественных. Для сравнения частот изученных признаков использовался критерий хи-квадрат; для малых выборок – точный критерий Фишера. Кривые выживаемости анализировались методом Каплана-Мейера, их сравнение производилось методом log-rank. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота НЭН редких локализаций составляет от 0,03 до 0,44% злокачественных новообразований.
2. НЭН редких локализаций не имеют специфических клинических симптомов, принципиально отличающих их от других форм злокачественных новообразований аналогичной локализации. Иммуно-морфологические особенности НЭН редких локализаций не имеют достоверных отличий от аналогов в пищеварительной и дыхательной системах.
3. Стандартные лабораторно-инструментальные и лучевые методы диагностики не позволяют достоверно дифференцировать НЭН от других злокачественных новообразований.
4. НЭН требуют единых подходов к лечению, основанных на гистологическом типе, степени злокачественности и функциональном статусе опухолей вне зависимости от первичного очага.

5. У пациентов с первичной НЭО печени, получивших хирургическое лечение, в сравнении с группой больных, не получивших хирургическое лечение, отмечается устойчивая тенденция к улучшению показателей 2-х (75,0%) и 5-летней (75,0%) безрецидивной выживаемости, в сравнении с пациентами без хирургического лечения: 67,0% и 11,0% соответственно ($p=0,068$).

6. Хирургический этап лечения пациентов НЭО редких локализаций IV стадии заболевания достоверно увеличивает показатели 2-х и 5-летней бессобытийной выживаемости по сравнению с группой больных без хирургического лечения :62,0% и 41,0% ; 38,0% и 6,0%, соответственно ($p=0,031$)

7. У пациентов с первичной НЭО печени G1 отмечается стойкая тенденция к улучшению показателей 2-х и 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с НЭО G2: 80,0% и 62,0%; 60,0 и 12,0%, соответственно ($p=0,11$).

8. Отмечено достоверное ухудшение 2-х и 5-летней общей выживаемости ($p=0,00091$) у пациентов с НЭО редких локализаций IV стадией заболевания по мере увеличения степени злокачественности опухоли (G1, G2 и G3). 2-летняя общая выживаемость составила при G1- 80,0%, G2- 56,0% и G3- 22,0% и 5-летняя 60,0%, 19,0% , 0%.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов подтверждается большой выборкой пациентов, использованием современных методов анализа полученных данных и статистической обработкой.

Диссертация апробирована 25 марта 2020 года на совместной научной конференции кафедры онкологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и отделений НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Нейроэндокринные опухоли мочевыделительной системы

1.1.1 Нейроэндокринные новообразования почки

Истинная частота встречаемости НЭН данной локализации не установлена. Это чрезвычайно редкие опухоли, которые представлены в литературе, главным образом, в виде отдельных клинических случаев. Впервые НЭН почки зарегистрированы в гистологической классификации опухолей мочеполовой системы ВОЗ как самостоятельное заболевание лишь в 2004 году. НЭН почки могут возникать как в почечной лоханке, так и в паренхиме. При этом известно, что в норме нейроэндокринные клетки содержатся только в почечной лоханке, а в паренхиме нет [2]. Патогенез данного вида опухоли мало изучен. Есть предположение, что первичные НЭН почки могут происходить из примитивных тотипотентных стволовых клеток нервного гребня метанефрона. Последние, вследствие активации аберрантных генных последовательностей, могут дифференцироваться в нейроэндокринные клетки. Пусковой механизм подобной трансформации неизвестен. Возможно, это является следствием эктопии клеток в период эмбриогенеза, о чем свидетельствуют единичные описанные случаи, где в клетках НЭН почки отсутствуют парные гены PAX-2 и PAX-8, наличие которых является обязательным фактором дифференцировки структур нормальной почки [3]. El-Naggar et al. в своем исследовании отметил потерю гетерозиготности в одном локусе хромосомы 3p21 в случае нейроэндокринной опухоли и предположил, что эта аномалия, часто встречающаяся при почечно-клеточной карциноме, является общим «предшественником» всех опухолей почек, включая нейроэндокринные [2].

Прослеживается некоторая связь между возникновением НЭН в почке и наличием врожденных или приобретенных аномалий (в первом случае это может быть связано с миграцией нейроэндокринных клеток в период эмбриогенеза). Так, в 15% случаев НЭН почки ассоциирована с тератомой, являясь ее компонентом. В

18-26% всех случаев НЭН выявляется в подковообразной почке, где опухоль чаще локализуется в средней трети одного фрагмента и в области перешейка [4].

Согласно классификации ВОЗ, выделяют три гистологических формы НЭН почки:

1. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (НЭО)/ Well-differentiated neuroendocrine tumor
2. Крупноклеточный нейроэндокринный рак (ККНЭР)/ Large cell neuroendocrine carcinoma
3. Мелкоклеточный рак (МКР)/ Small cell carcinoma

ККНЭР и МКР относятся к высокозлокачественным нейроэндокринным новообразованиям [5].

НЭО почки довольно редкая форма, к настоящему времени в литературе описано менее 100 случаев [4,6], однако это самая распространенная группа среди всех НЭН почки. Как правило, НЭО почки - медленно растущее нефункционирующее новообразование. По данным наиболее крупного исследования, включавшего 56 клинических случаев, возраст пациентов варьировал от 21 до 87 лет (в среднем - 49 лет), в 28,6% случаев опухоль явилась случайной находкой, а в 17,8% возникла в подковообразной почке [4]. Частота развития НЭО в равной степени отмечалась у мужчин и женщин, при этом НЭО, ассоциированные с подковообразной почкой, чаще регистрируются у мужчин [1,7,4]. 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 постановки диагноза 45,6% больных имели отдаленные метастазы, из них у 60,0% больных размер первичной опухоли превышал 4 см. Результаты исследования указывают на характерную особенность данного заболевания - длительное бессимптомное течение.

Крупноклеточный нейроэндокринный рак (ККНЭР) обладает высоким злокачественным потенциалом и является крайне редким заболеванием. В настоящее время в литературе насчитывается лишь 7 подобных случаев [8-13].

Микроскопически ККНЭР не отличим от своих аналогов иных локализаций. Клиническая картина аналогична другим злокачественным опухолям данной локализации. На момент постановки диагноза все описанные пациенты имели местнораспространенный и/или диссеминированный процесс. Возраст больных варьировал от 35 до 75 лет.

Мелкоклеточный рак (МКР) - высокозлокачественная опухоль, гистологически и иммуногистохимически идентичная легочному аналогу. Подобно ККНЭР, МКР встречается крайне редко. Средний возраст пациентов составляет 62 года, женщины болеют чаще мужчин - 3:1 [14]. При ретроспективном исследовании 22 пациентов, в 72% отмечался местнораспространенный процесс, метастазы в регионарные лимфоузлах наблюдались у 56%. На момент постановки диагноза отдаленные метастазы были выявлены у 32% больных. Специфической клинической картины, характерной для МКР почки, нет, однако боль в животе - наиболее распространенный симптом, характерный для 70% пациентов. Другими частыми клиническими проявлениями являются гематурия (45%), пальпаторно определяемая опухоль (15%), потеря веса (10%). Медиана выживаемости пациентов составила 8 месяцев [15].

Иммуногистохимически все НЭН почки характеризуются экспрессией нейроэндокринных маркеров: синаптофизин (наиболее чувствительный), хромогранин А, нейронспецифическая энолаза и CD56, а также эпителиальных маркеров (цитокератины). При этом, только для ККНЭР характерна фокальная экспрессия CD10 [1,16,17]. Однако реакция с CD10 часто является положительной при уротелиальном и почечно-клеточном раке, но нейроэндокринные маркеры в этих случаях отсутствуют. Исходя из этого можно сделать вывод, что при наличии экспрессии CD10 и минимум двух нейроэндокринных маркеров следует предположить наличие ККНЭР, однако экспрессии CD10 отмечена не во всех случаях [18-20]. Кроме того, характерным признаком НЭН почки является потеря гетерозиготности хромосомы 3q21 [21].

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

Клиническая картина НЭН существенно не отличается от таковой при более частых формах рака почки. Как правило, наличие симптомов напрямую связано с неблагоприятным течением заболевания. Примерно у 10-15% больных встречается 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 один случай онкоцитарного карциноида почки с эпизодами синдрома Кушинга, как следствие секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) [22]; один случай водной диареи [23] и случай развития симптомов, связанных с секрецией опухолью глюкагона (полиурия, никтурия, генерализованные отеки, эритема кожи, стеаторея) [24].

Метастазируют НЭН почки чаще всего в парааортальные лимфоузлы, печень и кости. В отличие от светлоклеточного почечноклеточного рака, метастазы в легкие бывают редко. Кроме того, появление отдаленных метастазов коррелирует с возрастом старше 40 лет, размером первичной опухоли более 4 см и митотическим индексом более 1/10 РПЗ¹ [4].

В качестве методов диагностики используются УЗИ, КТ и МРТ, ПЭТ-КТ. Семиотика первичной НЭН не имеет принципиальных отличий от почечноклеточного рака. При оценке распространенности опухолевого процесса важную роль играет радиоизотопная диагностика с октреосканом. Чувствительность данного метода составляет порядка 85%. Это объясняется

¹ РПЗ – репрезентативное поле зрения.

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 являются обязательными компонентами 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 НЭН 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 НЭО почек, в течение 43 месяцев наблюдения после радикального хирургического лечения не отмечено признаков прогрессирования заболевания у 47% больных [4]. Адьювантная терапия не разработана и, как правило, не рекомендуется. Решения о её проведении должно быть основано на таких факторах прогноза как степень злокачественности и наличие секреторной активности.

В случае диссеминированного процесса выбор терапии зависит от морфологического типа опухоли и локализации метастазов, согласно алгоритму лечения НЭН 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 НЭН других локализаций [25].

В литературе присутствуют данные об эффективности радиоизотопной терапии меченым октреотидом, особенно при высокодифференцированных опухолях, имеющих индекс пролиферативной активности Ki67 менее 30%. При этом, следует отметить, что пороговые значения индекса Ki-67 для НЭН почки на сегодняшний день не определены.

В целом, 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 НЭН.

Мониторинг после радикального лечения должен быть длительным, т.к. имеется вероятность позднего метастазирования.

1.1.2 Нейроэндокринные новообразования мочевого пузыря

НЭН мочевого пузыря - редкий вид новообразований, частота которых составляет 0,48%-1,0% [26] от всех карцином мочевого пузыря. Впервые мелкоклеточный нейроэндокринный рак мочевого пузыря был описан Cramer et al. в 1981 г. До 2007 года в мировой литературе зарегистрировано еще около 550 случаев НЭН мочевого пузыря [27].

Согласно классификации ВОЗ (WHO, 2015) НЭН мочевого пузыря делятся на три гистологических типа:

- высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО)/ Well-differentiated neuroendocrine tumor;
- мелкоклеточный рак/Small cell carcinoma,
- крупноклеточный нейроэндокринный рак /Large cell neuroendocrine carcinoma.

НЭН мочевого пузыря могут быть как самостоятельными новообразованиями, так и являться компонентом диморфных карцином (смешанные опухоли) [5].

НЭО мочевого пузыря являются эпителиальными опухолями с низким потенциалом злокачественности, гистологически и иммуногистохимически идентичными аналогам других локализаций. Они, как и мелкоклеточный рак, могут являться компонентом диморфных карцином мочевого пузыря.

В литературе описано около 50 случаев НЭО мочевого пузыря. Если выделить только самостоятельные опухоли данной локализации, то среди опубликованных данных встречается всего 15 наблюдений. Возраст больных НЭО варьировал от 26 до 75 лет [28]. У мужчин опухоль встречалась почти в 2 раза чаще, чем у женщин [28,29]. Чаще НЭО локализовалась в треугольнике Лъето и

шейке мочевого пузыря, что, вероятнее всего, объясняется наличием изолированных нейроэндокринных клеток, расположенных в базальном слое уротелия [30].

В клинической картине преобладают дизурические расстройства и гематурия, признаки карциноидного синдрома могут отсутствовать. Часто опухоль является случайной находкой. Макроскопически НЭО мочевого пузыря представляет собой полиповидное образование диаметром 0.3-1.2 см, покрытое уротелием [28]. Дифференциальный диагноз проводят с папилломами, уротелиальным раком, аденокарциномой, параганглиомой и метастатическими опухолями.

Первичные НЭО мочевого пузыря зачастую имеют небольшие размеры, в связи с чем хирургическое лечение позволяет достичь онкологического радикализма. НЭО, как правило, имеют относительно благоприятный прогноз. Пороговые значения индекса Ki-67 для НЭО мочевого пузыря не определены.

В литературе было описано около 400 случаев мелкоклеточного рака (МКР) мочевого пузыря. У мужчин опухоль встречается чаще, чем у женщин в соотношении 5:1. Средний возраст больных составляет 66 лет [29,30,31]. МКР гистологически и иммуногистохимически идентична легочному аналогу. В 50% случаев МКР сочетается с уротелиальным, плоскоклеточным или аденогенным компонентом диформного рака.

В отличие от уротелиального рака, МКР не экспрессирует такие органоспецифичные маркеры как GATA3, S100P, тромбомодулин, уроплакин III и высокомолекулярные цитокератины (34bE12, CK5/6) [32,33,34]. Специфические генетические аномалии в МКР не выявлены, однако часто встречаются делеции 10q, 4q, 5q, 13 q, амплификации 8q, 5q, 6q и 20q, CMYC и MDM2; реаранжировки хромосом 6, 9, 11, 13 и 18. Более чем в половине случаев в опухоли выявляется мутация гена TP53, характерная и для легочного МКР. Пороговые значения индекса Ki-67 не определены, однако он зачастую превышает 50% [34].

Клинически, как и при уротелиальном раке, у пациентов с МКР могут наблюдаться явления дизурии, затруднения мочеиспускания, гематурия,

рецидивирующие инфекции мочевыделительной системы, потеря веса и боли в животе. Наиболее распространенным симптомом является безболезненная гематурия, зарегистрированная в 67-100% наблюдений [35]. Курение, как фактор риска МКР мочевого пузыря, отмечается в 50-70% случаев [35].

Цистоскопически невозможно дифференцировать МКР и уротелиальный рак, диагноз подтверждается только морфологически. При использовании лучевых методов диагностики картина не имеет принципиальных отличий.

В отличие от уротелиального рака МКР выявляется на более поздних стадиях. Так, на период обращения до 5% пациентов имеют I стадию, 27-44% - II стадию, 24-30% - III стадию и 27-43% - IV стадию заболевания. Наиболее часто МКР метастазирует в регионарные лимфатические лимфоузлы, печень, легкие, кости и головной мозг [35].

Среди факторов прогноза заболевания выделяют такие как общее состояние пациента и TNM-стадия. Гиперэкспрессия p53, возраст, пол и наличие симптомов не коррелируют с прогнозом МКР. Медиана выживаемости больных составляет 20-23 мес [36]. Общая 5-летняя выживаемость - 8% [37-40]. Некоторые авторы утверждают, что прогноз МКР мочевого пузыря хуже, чем смешанных опухолей с мелкоклеточным компонентом, в других исследованиях существенной разницы не выявлено [36].

Ввиду редкости заболевания алгоритм лечения не определен. Хирургические методы лечения, такие как трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря с последующей лучевой терапией и цистэктомия используются при локализованных формах МКР. Однако ТУР мочевого пузыря не является радикальным методом лечения, общая выживаемость больных составляет 3-6 мес [35]. Подобная операция показана пациентам, не способным перенести более радикальные вмешательства, и выполняется с паллиативной целью. По данным небольших ретроспективных исследований, у пациентов, получивших лечение в объеме ТУР и лучевой терапии, медиана выживаемости составила 5-6,5 мес [35]. При I-II стадии заболевания показано только хирургическое лечение - резекция

мочевого пузыря или цистэктомия. Лучшие показатели общей выживаемости продемонстрировали пациенты со II стадией заболевания [41].

Радикальная цистэктомия в комбинации с химиотерапией (адьювантной или неоадьювантной), включающей препараты платины, может использоваться с целью улучшения показателей общей выживаемости при МКР [36]. При ретроспективном анализе историй болезни 25 пациентов с МКР, Quek с соавт. выявили значительное улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости у больных, получивших комбинированное лечение, по сравнению с только хирургическим [42].

Siefker-Radtke с соавт. сообщали о сходных результатах в отношении неоадьювантной, но не адьювантной химиотерапии [43]. В ретроспективном обзоре (n=88 пациентов), 5-летняя общая выживаемость больных, получавших и не получавших неоадьювантную 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 [31,41]. Как показывают различные исследования, использование неоадьювантной химиотерапии может быть эффективней адьювантной. Объясняется это тем, что для МКР характерен высокий темп роста и радикальное хирургическое лечение может быть невыполнимо на первом этапе.

Однако другие исследования не показали достоверного улучшения выживаемости у пациентов с использованием комбинированных методов лечения по сравнению только с хирургическим [43].

Основываясь на алгоритмах лечения МКР легкого, некоторые исследователи разработали схему комбинированного лечения, включающую химиотерапию, лучевую терапию и ТУР мочевого пузыря, как альтернативу цистэктомии [35]. Однако сложно выбрать оптимальный метод локального воздействия - лучевая терапия или хирургическое вмешательство, так как сравнительные исследования отсутствуют.

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

Об успехах комбинированного лечения 11 больных МКР сообщают Vex с соавт. Так, 8 пациентам проводилась химиолучевая терапия, трем – ТУР мочевого пузыря и адъювантная лучевая терапия [45]. Полный клинический ответ отмечен у 64,7% пациентов. Maskey с соавт. ретроспективно изучили 180 пациентов с МКР. Проанализированы такие факторы прогноза как возраст, пол, стадия заболевания, размер и гистологические особенности опухоли, локорегионарное лечение, системная химиотерапия и гормонотерапия. При Сох-анализе только химиотерапия на основе цисплатина достоверно улучшала выживаемость пациентов. Недостатком химиолучевой терапии является появление второй опухоли - уротелиального рака мочевого пузыря, который наблюдался у 20-60% пациентов после проведенного лечения [46].

Все данные по алгоритму лечения МКР мочевого пузыря приведены исключительно из ретроспективных исследований, что связано с редкостью данного заболевания. Таким образом, трудно установить приоритетные схемы лечения. Большинство пациентов обращаются на поздних стадиях заболевания и поэтому нуждаются в комбинированном лечении. В ряде исследований были продемонстрированы относительно удовлетворительные показатели выживаемости при использовании неoadъювантной терапии (4 курса химиотерапии с чередованием Ифосфамида с Доксорубуцином и Этопозида с Цисплатином) и последующей цистэктомии на начальных стадиях заболевания. Терапевтической альтернативой может являться химиотерапия с использованием препаратов платины и последующей лучевой терапией 56-70 Гр. Напротив, некоторые авторы утверждают, что добавление неoadъювантной или адъювантной химиотерапии не улучшает показатели выживаемости на ранних стадиях. Обнадёживающие результаты были продемонстрированы 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 [45].

При метастатических формах МКР лечение основано на проведении паллиативной химиотерапии. Схемы лечения на основе препаратов платины и этопозида являются наиболее частыми. Также возможна комбинация и чередование цисплатин и этопозидом, ифосфомид с доксорубицином или доксорубицин, циклофосфомид и винкристин [41]. Прогноз у таких пациентов неблагоприятный, а медиана выживаемости составляет 9 мес. Общая пятилетняя выживаемость - 19%. Выживаемость больных чистой формой МКР хуже, чем у пациентов со смешанными карциномами (9,5 мес против 34 мес) [47,48,49].

ККНЭР мочевого пузыря встречается крайне редко. Впервые ККНЭР мочевого пузыря была описана в 1986 году [50]. С того момента в литературе было зарегистрировано еще 17 случаев [51-62]. Данный морфологический тип характеризуется высокой степенью злокачественности, крайне неблагоприятным прогнозом из-за высокого метастатического потенциала.

Специфические иммуногистохимические маркеры и генетические мутации в ККНЭР не выявлены.

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 выживаемости больных ККНЭР при проведении адьювантной 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.

1.2. Нейроэндокринные новообразования предстательной железы

НЭН предстательной железы является достаточно редким видом карцином, составляя всего 0,5-1,0% [63] от всех злокачественных новообразований предстательной железы. Гистологически и иммуногистохимически НЭН предстательной железы идентичны аналогам в легких и пищеварительной системе.

Нейроэндокринные клетки присутствуют во всех отделах предстательной железы, а наибольшая их концентрация отмечается в период неонатального и постпубертатного периодов, что, вероятнее всего, обусловлено изменением уровня андрогенных гормонов [64]. Считается, что нейроэндокринные клетки в норме играют важную роль в нейрональной и эндокринной регуляции функций предстательной железы, однако их точная роль не выяснена. На микроскопическом уровне при обычном окрашивании гематоксилином-эозином нейроэндокринные клетки можно с трудом визуализировать, но лучше всего они распознаются при иммуногистохимическом методе исследования. Так, в ходе ИГХ исследования ацинарной аденокарциномы предстательной железы в 10-100% случаев среди ее клеток, как правило, в незначительном количестве выявляются и нейроэндокринные элементы, в связи с чем экспертами ВОЗ была введена новая диагностическая категория «Аденокарцинома с очаговой нейроэндокринной дифференцировкой». Последняя не относится к истинным нейроэндокринным опухолям, а является разновидностью простатической аденокарциномы. В настоящее время в биохимической диагностике НЭН предстательной железы чаще всего используются такие сывороточные маркеры как хромогранин А и серотонин. Следует отметить, что нейроэндокринные клетки являются андроген-независимыми и не вызывают повышение концентрации простатспецифического антигена (ПСА) [64-68].

Согласно классификации ВОЗ (2015), НЭН предстательной железы представлены тремя гистологическими формами:

1. Аденокарцинома с очаговой нейроэндокринной дифференцировкой;
2. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (НЭО);

3. Мелкоклеточный рак/Small cell carcinoma.

4. Крупноклеточный нейроэндокринный рак/Large cell neuroendocrine carcinoma [69].

НЭО является крайне редкой опухолью с высокой степенью дифференцировки и низким злокачественным потенциалом. Гистологически опухоль неотличима от аналогов иной локализации. Основными отличительными характеристиками данного вида опухоли являются: а). отсутствие компонента аденокарциномы; б). преимущественная локализация в паренхиме; в). экспрессия нейроэндокринных маркеров и отсутствие экспрессии ПСА. В литературе описано всего 5 клинических случаев, соответствующих всем вышеуказанным критериям [70-73]. Более ранние случаи, до использования иммуногистохимических методов исследования, не могут быть отслежены. Пороговые значения индекса Ki-67 для НЭО предстательной железы не определены, специфические генетические аномалии не выявлены.

Аденокарцинома с очаговой нейроэндокринной дифференцировкой. При раке предстательной железы выявляются группы неопластических нейроэндокринных клеток, составляющих компонент в аденокарциноме с нейроэндокринной дифференцировкой [74,75]. Морфологически верифицировать рак предстательной железы с нейроэндокринной дифференцировкой возможно только при иммуногистохимическом исследовании. При данном морфологическом типе опухоли в сыворотке крови отмечается повышение ПСА за счет клеток аденокарциномы.

Рак предстательной железы с нейроэндокринной дифференцировкой может быть как первичной опухолью или, чаще, результатом длительной гормонотерапии, или как феномен резистентности к рецепторам андрогенов. В настоящее время считается, что степень нейроэндокринной дифференцировки возрастает по мере прогрессирования рака предстательной железы и в ответ на гормонотерапию, сопровождается повышением уровня NSE или хромогранина А [76,77]. Рост заболеваемости рака предстательной железы с нейроэндокринной дифференцировкой объясняется увеличением продолжительности жизни,

внедрением новых схем гормонотерапии и активным внедрением биопсий отдаленных метастазов рака предстательной железы.

Несколько исследований было проведено, чтобы определить ухудшает ли прогноз нейроэндокринная дифференцировка первичной аденокарциномы. В некоторых исследованиях показано незначительное прогностическое влияние нейроэндокринной дифференцировки [74,78-83], а другие выявили ее негативное влияние на прогноз [84,85]. В настоящее время считается, что нейроэндокринная дифференцировка только при андроген-негативном первичном и метастатическом раке предстательной железы ассоциирована с неблагоприятными прогностическими результатами [86-89].

МКР предстательной железы впервые был описан Wenk et al., в 1977 году [90]. МКР составляет от 1% до 2% среди всех НЭН. Заболеваемость составляет 0,35 на 1 миллион человек в год [91]. В 59% случаев это мужчины старше 70 лет. Данный вид опухоли отличается агрессивным клиническим течением, а у 75% пациентов при первичном обращении отмечают распространенную стадию заболевания. Наиболее частые локализации метастатического поражения: легкие, кости, печень, мочевой пузырь. МКР может быть как самостоятельной гистологической формой, так и компонентом смешанной аденокарциномы. Примерно у половины пациентов с МКР были выявлены смешанные опухоли [92]. Еще у 40-50% пациентов, в настоящее время страдающих МКР, ранее в анамнезе имелась аденокарцинома предстательной железы, и интервал между ними колеблется от 1 до 300 мес (медиана - 25 мес) [93,94].

Как и при МКР легкого в большинстве случаев простатического МКР отмечается экспрессия TTF-1, что затрудняет диагностический поиск при дифференциальном диагнозе органной принадлежности опухоли [95,96].

Ввиду редкости первичных МКР предстательной железы, важным в диагностике является исключение метастатического поражения или вовлечение опухолью другой локализации, например, мочевого пузыря. Отличить МКР предстательной железы от других карцином может позволить флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) или полимеразная цепная реакция с обратной

транскриптазой (ПЦР-ОТ) по мутациям генов ERG и TMPRSS2, обнаруженным примерно в половине случаев аденокарцином предстательной железы [96] и аналогичном числе случаев МКР предстательной железы [97-102]. Медиана выживаемости 191 пациента с МКР предстательной железы, по данным SEER за период 1973-2004 гг., составляла 19 мес. Из них 60,5% больных имели распространенную форму заболевания с низкой выживаемостью; 2-х и 5-тилетняя общая выживаемость составила 27,5% и 14,3%, соответственно [103,104].

Учитывая высокий риск наличия скрытых метастазов, для лечения этой группы больных используют комбинированные методы лечения, включающие химиотерапию и лучевую терапию, согласно алгоритму лечения других высокоагрессивных НЭН. Химиотерапия проводится по схемам с использованием препаратов платины, аналогичные схемам при МКР легкого. Также при смешанной форме с аденокарциномой может использоваться андроген-депривантная терапия [105-108].

ККНЭР предстательной железы характеризуется высокой степенью злокачественности, гистологическим и иммунофенотическим сходством с легочным аналогом. ККНЭР крайне редок в чистом виде и, как правило, возникает на фоне длительной гормонотерапии аденокарциномы предстательной железы. Evans с соавт. приводят единственное исследование, в котором описаны 7 случаев ККНЭР предстательной железы, шесть из которых возникли после андроген-депривантной терапии. Показатель индекса пролиферации был выше 50% [109]. В проведенном исследовании все описанные случаи характеризовались быстрым прогрессированием и метастазированием, медиана выживаемости составляла 7 мес.

В виду редкости патологии алгоритм диагностики и лечения не разработан и, как правило, аналогичен другим формам злокачественных новообразований предстательной железы и НЭН.

1.3 Нейроэндокринные новообразования молочной железы

Первичные НЭН молочной железы - редкая гетерогенная группа карцином, официально признанная ВОЗ только в 2003 году. Данная группа опухолей гистологически и иммуногистохимически идентичные аналогам в легких и пищеварительной системе. По оценкам ВОЗ, заболеваемость НЭН молочной железы варьирует от 0,3% до 0,5% среди всех злокачественных новообразований молочной железы [110,111].

Существование нейроэндокринных клеток в ткани молочной железы оставалось спорным в течение долгого времени. Впервые о них заговорили еще в 1947 году, однако два случая НЭН молочной железы были описаны лишь в 1963 году, но данное открытие не дало соответствующего отклика до 1977 года, когда Cubilla и Woodruff описали восемь аналогичных случаев [112,113,114].

Впервые теорию развития НЭН молочной железы предложил Maluf в 1994 году [115]. Он предположил, что стволовая клетка может дифференцироваться как по нейроэндокринному, так и по эпителиальному пути. В 2002 году Miramedly высказал предположение о том, что НЭН дифференцируются из эпителиальных клеток в процессе канцерогенеза, что подтверждает морфологическое строение НЭН молочной железы, которое крайне схоже с морфологическим строением других инвазивных карцином, а также одновременная экспрессия маркеров нейроэндокринной и апокринной дифференцировки (GCDFP-15, mammoglobin) [116].

В 2002 году Anna Sapino предложила 5 гистологических вариантов НЭН молочной железы: солидный, альвеолярный, мелкоклеточный, солидный папиллярный, муцинозный и предложила относить к нейроэндокринным опухолям только те новообразования, 50% и более клеток которых экспрессируют нейроэндокринные маркеры [117]. В 2003 году, на основании вышеуказанных гистологических вариантов, экспертами ВОЗ была утверждена первая гистологическая классификация НЭН молочной железы: солидная нейроэндокринная карцинома, крупноклеточный нейроэндокринный рак,

мелкоклеточный рак. В соответствии с последним пересмотром гистологической классификации ВОЗ (2012) [118] выделены следующие варианты:

- Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль/ Well-differentiated neuroendocrine tumor
- Мелкоклеточный рак/ Small cell carcinoma
- Инвазивный рак с нейроэндокринной дифференцировкой

Однако НЭН молочной железы можно считать только те опухоли, 50% и более клеток которых экспрессируют не менее двух нейроэндокринных маркеров [119-124].

Около 10-30% случаев инвазивного рака молочной железы могут обладать очаговой экспрессией нейроэндокринных маркеров. В частности, это инвазивный рак неспецифического типа, гиперклеточный вариант слизистого рака и папиллярный рак, которые не следует относить к истинным НЭН молочной железы [119].

НЭО молочной железы чаще имеют низкую или умеренную степень злокачественности. В них отмечается небольшое количество митозов, мелкие фокусы некроза, часто встречаются опухолевые эмболы в лимфатических сосудах.

Большинство высокодифференцированных НЭН молочной железы экспрессируют рецепторы стероидных гормонов [125,126]. Более 90% первичных НЭО данной локализации экспрессируют рецепторы эстрогенов (ER), рецепторы прогестерона (PR) экспрессируют 75-80% первичных опухолей. В 48% случаев отмечается экспрессия рецепторов андрогенов (AR), при этом, гиперэкспрессия Her-2/neu в НЭО встречается примерно в 3% случаев. особенности иммунофенотипа этих опухолей помогают при дифференциальной диагностике высокодифференцированных НЭО молочной железы (ER+, PR+, GCDFP-15+) и мелкоклеточного рака – (ER-, PR-, GCDFP-15-) [117,127]. Экспрессия TTF-1 отмечается в 20% случаев МКР легкого, что значительно снижает ценность данного органоспецифического маркера. Специфические генетические мутации в настоящее время не выявлены. Пороговые значения

индекса пролиферации, ассоциированные с прогнозом НЭО молочной железы, не определены.

Гистологический вариант НЭН молочной железы, безусловно, влияет на прогноз. Наилучший прогноз течения заболевания отмечается у пациенток, опухоли которых, согласно последней классификации ВОЗ (2012), относятся к НЭО. В свою очередь, наихудшую выживаемость демонстрирует МКР молочной железы.

В ходе ряда исследований, проведенных Bing с соавт., показано, что на момент постановки диагноза НЭН молочной железы средний возраст пациенток на 10 лет превышал возраст больных с другими гистологическими вариантами рака молочной железы. Так, средний возраст больных составлял 61 год, а 70% из них находились в менопаузе. НЭН молочной железы также поражает и мужчин, но значительно реже, чем женщин, в соотношении 1:33 [119].

Клиническо-радиологически невозможно дифференцировать НЭН и более распространенные формы рака молочной железы. Диагноз НЭН молочной железы устанавливается только после ИГХ исследования операционного материала или core-биопсии. Кроме того, диагноз первичного НЭН молочной железы требует дополнительного комплексного обследования для исключения экстрамаммарного первичного очага. В настоящее время нет четкого алгоритма проведения диагностики при опухолях данной локализации, в виду редкости заболевания, и, как правило, алгоритм обследования пациента аналогичен раку молочной железы [120].

НЭН молочной железы метастазируют лимфогенно и гематогенно. Отдаленное метастазирование, чаще всего, происходит в кости, печень, легкие, плевру, головной мозг. Однако метастазирование в надпочечники и оболочки спинного мозга встречается чаще, чем при инвазивном раке неспецифического типа. В работах последних лет выявлены маркеры раннего метастазирования НЭН. Так, повышение уровня хромогранина А и GCDFP-15 в сыворотке крови может быть использовано в ранней диагностике отдаленных метастазов. Также периодически НЭН молочной железы могут приводить к клиническим

состояниям, связанным с гормональной гиперсекрецией из-за эктопической продукции АКТГ, норэпинефрина или кальцитонина [121,122,123].

Лечение НЭН молочной железы не отличается от лечения инвазивного рака неспецифического типа. В зависимости от размера первичной опухоли и степени распространенности опухолевого процесса используют хирургические методы лечения (мастэктомия или резекция молочной железы с биопсией сторожевого лимфоузла и аксиллярной лимфодиссекцией (в случае поражения сигнального лимфоузла). Части пациентов проводят лучевую терапию, что достоверно улучшает общую выживаемость пациентов. Проведение химиотерапии в адьювантном и неадьювантном режимах, а также комбинация двух или трех методов лечения не показали улучшения выживаемости [124-127].

На сегодняшний день нет убедительных данных об эффективности химиотерапии при данном заболевании. Проведение гормонотерапии оправдано при наличии положительного рецепторного статуса, как в адьювантном режиме, так и в лечебных целях.

1.4 Нейроэндокринные новообразования женской репродуктивной системы

НЭН женской репродуктивной системы встречаются крайне редко и могут развиваться в яичнике, эндометрии, слизистой оболочке шейки матки, влагалища, единичные описанные случаи НЭН в маточных трубах. Они составляют всего 2% среди всех злокачественных гинекологических заболеваний и 0,92 % от всех НЭН [128]. Имеющиеся данные по этой группе опухолей очень скудны и представлены в основном отдельными клиническими случаями, либо небольшими ретроспективными работами. В свою очередь, отсутствие рандомизированных исследований делает невозможным выбор лучшей тактики лечения и, в основном, определяется по аналогии с другими нейроэндокринными опухолями.

1.4.1 Нейроэндокринные новообразования яичников

НЭН яичников составляют не более 0,5% всех НЭН [129], а среди всех злокачественных опухолей яичников их доля не превышает 0,1% [130]. В связи с отсутствием в яичнике нейроэндокринных клеток, НЭН в этом органе могут

развиться только из элементов монодермальной тератомы, способной давать начало доброкачественным и злокачественным опухолям эктодермального (кожа и ее придатки) или эндодермального (пищеварительная система, дыхательная система, щитовидная железа) происхождения [131]. Согласно классификации ВОЗ (2014) НЭН яичников классифицируются следующим образом:

1. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли.
 - Карциноид / Carcinoid;
 - Струмальный карциноид / Strumal carcinoid;
 - Муцинозный/бокаловидноклеточный карциноид / Mucinous carcinoid.
2. Мелкоклеточный нейроэндокринный рак легочного типа (small cell carcinoma, pulmonary type) [131].

Карциноид (НЭО) - высокодифференцированная эпителиальная опухоль, гистологически и иммуногистохимически сходная с нейроэндокринной опухолью органов пищеварительной системы. Первичные НЭО яичника редки и составляют менее 5% от всех карциноидных опухолей и менее 0,1% от всех злокачественных новообразований яичников. НЭО яичников представляют собой монодермальные тератомы, встречающиеся в чистом виде или в сочетании с другими тератомными компонентами, такими как дермоидная киста, муцинозная кистозная опухоль или опухоль Бреннера. В отличие от первичных НЭО яичников метастатические опухоли наиболее часто демонстрируют двустороннее поражение, мультинодулярный рост, экстраовариальное поражение и отсутствие элементов тератомы [132].

Средний возраст пациентов составляет 53 года (в диапазоне от 14 до 79 лет) [133, 134]. В большинстве случаев НЭО яичника протекает бессимптомно и случайно выявляется, что указывает на ее довольно медленное течение. Наиболее часто поражение яичника носит односторонний характер (в 10-15% случаев - двустороннее поражение), встречается в основном у постменопаузальных пациенток. Карциноидный синдром развивается у одной трети пациентов. Причем, реже его регистрируют при муцинозном карциноиде.

Инсулярный карциноид является самым распространенным морфологическим типом НЭО яичников (26-53%). Возраст пациентов колеблется от 40 до 80 лет. Для данного типа опухоли характерно длительное и вялотекущее развитие. Наиболее распространенным клиническим проявлением является большой объем опухоли в полости малого таза. В 40% случаев отмечается карциноидный синдром у пациентов с размером опухоли свыше 7 см [135,136,137].

Трабекулярный карциноид является вторым по частоте встречаемости (29% случаев) морфологическим типом НЭО яичников. Встречается у женщин в возрасте от 30 до 70 лет [138,139]. Как правило, проявление карциноидного синдрома не характерно для данного типа, однако в 25% случаев клиническая картина может сопровождаться запорами и гирсутизмом, что предположительно связано с продукцией пептида YY (PYY). PYY представляет собой желудочно-кишечный пептид, который присутствует, главным образом в эндокринных клетках дистальных отделов тонкой кишки и ингибирует моторику [140,141]. Струмальный карциноид характеризуется сочетанием НЭО и ткани щитовидной железы (нормальной или опухолевой). Доля струмального карциноида составляет 26-44% случаев от всех НЭО яичников. В 8% случаев струмальный карциноид сопровождается гипертиреозом [131,132,142].

Муцинозные карциноиды являются наиболее редкими в своей группе, составляет не более 1,5% от всех НЭО яичников. Опухоль сочетает в себе признаки двух линий дифференцировки: экзокринную (железистые слезосодержащие клетки) и эндокринную (НЭ). Карциноид данного типа неотличим от аналогичной опухоли аппендикса, также может содержать участки аденокарциномы типичного или перстневидноклеточного типа [131,142].

Наиболее распространенным и эффективным методом лечения НЭО яичника является хирургическая резекция. Объем операции должен включать в себя полное удаление опухолевой массы, однако не подразумевает экстирпацию матки с придатками, как при аденокарциноме. При локализованной форме заболевания и молодом возрасте пациента возможно сохранение репродуктивной

функции. Главным критерием является удаление опухоли в пределах здоровых тканей [143-148]. Кроме того, если диагноз известен до начала лечения, имеется большая опухолевая масса и присутствует карциноидный синдром, то с целью предотвращения развития карциноидного криза, рекомендуются инъекции Октреотида до начала хирургического вмешательства и в момент резекции опухолевого узла.

НЭО яичника чаще всего метастазирует в регионарные лимфатические узлы, печень, кости и легкие. При наличии метастазов в печени рекомендована хирургическая резекция. При невозможности радикального хирургического лечения, рекомендовано использование радиочастотной абляции [149,150] или регионарной эмболизации [151-153].

Среди опубликованных исследований отсутствуют данные, подтверждающие эффективность использования адьювантной или неoadьювантной химиотерапии или лучевой терапии. Большинство схем лечения соответствует алгоритму лечения НЭО других локализаций согласно имеющимся рекомендациям, несмотря на то, что они не включают редкие локализации.

Прогноз у пациентов с НЭО яичника относительно благоприятный. В частности, было отмечено, что немущинозные карциноиды имеют низкоккачественный потенциал (общая 5-летняя выживаемость больных составляет 95%, 10-летняя - 88%), тогда как муцинозный карциноид может обладать более агрессивным течением.

Мелкоклеточный нейроэндокринный рак легочного типа (МКРЛТ) является чрезвычайно редким и агрессивным злокачественным новообразованием яичников. В настоящее время известно 22 случая, описанных в мировой литературе [154-165]. Большинство опухолей возникали в зрелых кистозных тератомах и только 8 из них были первичными [154,160,162,163,164,165]. МКРЛТ возникает у женщин более пожилого возраста, средний возраст составляет 59 лет (от 28 до 85 лет) [154,166].

Наиболее частым клиническим проявлением заболевания на момент обращения является увеличение живота в объеме, асцит и пальпируемая опухоль.

В единичных случаях отмечались симптомы перитонита и кровотечение из половых путей. Иногда заболевание сопровождается развитием паранеопластического синдрома, однако гораздо реже, чем при МКР легкого [167].

Ввиду редкости заболевания патогенез не изучен и в литературе не имеет упоминаний. МКРЛТ яичников имеет идентичное строение, что и при МКР других локализаций, в связи с чем в первую очередь требуется исключить метастатическое поражение яичников. Ввиду редкости патологии и небольшого количества наблюдений четкий алгоритм лечения МКРЛТ яичников не сформирован. Поскольку рутинные методы лучевой диагностики не позволяют достоверно дифференцировать МКРЛТ яичников, диагноз устанавливался после хирургического вмешательства по результатам иммуноморфологического исследования. Следует отметить, что несмотря на высокую агрессивность данной формы НЭН, хирургический метод лечения является основным для больных с ранними стадиями заболевания [168]. Кроме того, на сегодняшний день не существует общепринятой схемы адъювантной химиотерапии. Препаратами выбора являются карбоплатин с этопозидом, которые широко используются при лечении МКР легкого [154]. Однако, среди опубликованных работ отсутствуют исследования, подтверждающие эффективность данной схемы лечения [162]. Во всех опубликованных случаях использовались разные схемы лечения, включающие в том числе препараты платины.

Прогноз при МКРЛТ крайне неблагоприятный, общая выживаемость больных обычно не превышает 2 лет. Так, в серии, включавшей 7 случаев, 6 пациентов умерли в периоде от 1 до 13 месяцев, один пациент был жив в течение 7,5 лет. У 2 пациентов отмечался продолженный рост и прогрессирование заболевания через 6 и 8 месяцев [154]. Наилучшие результаты лечения были отмечены у двух пациентов, которым была проведена химиотерапия с использованием паклитаксела и карбоплатина (безрецидивная выживаемость составила 36 и 22 мес) [154,162]. Интересен тот факт, что общая выживаемость не

отличалась у пациентов с I стадией и IV, что свидетельствует об агрессивности заболевания не зависимо от стадии [154].

1.4.2 Нейроэндокринные новообразования шейки матки

НЭН шейки матки являются группа злокачественных новообразований с вариабельной степенью биологической агрессии, на долю которых приходится около 1,0-1,5% всех карцином шейки матки [169,170].

Согласно классификации ВОЗ (2014) НЭН шейки матки подразделяют на две морфологические группы[131]:

- низкоккачественная нейроэндокринная опухоль / Low-grade neuroendocrine tumour (типичный карциноид, атипичный карциноид)
- высококачественный нейроэндокринный рак / High-grade neuroendocrine carcinoma (мелкоклеточный рак, крупноклеточный нейроэндокринный рак).

Для карциноидных опухолей шейки матки рекомендовано использовать терминологию, применимую к аналогичным опухолям пищеварительной системы - нейроэндокринная опухоль G1 для карциноида, нейроэндокринная опухоль G2 для атипичного карциноида [131].

НЭО шейки матки характеризуется низким злокачественным потенциалом, а также гистологической и иммуногистохимической идентичностью аналогам в легких и пищеварительной системе. Встречается данные новообразования крайне редко и, в первую очередь, требуют исключения метастатического поражения

В большинстве случаев в клетках НЭО шейки матки удастся выявить маркеры вируса папилломы человека (ВПЧ) [171]. Клиническая картина при данной форме НЭН схожа с наиболее распространенными формами рака шейки матки (кровотечения из половых путей, наличие опухолевого узла в цервикальном канале), визуально и при лучевой диагностике она не имеет принципиальных отличий [172].

Макро- и микроскопически НЭО шейки матки не отличаются от аналогов иной локализации. В редких случаях опухоль может иметь диморфное строение, сочетающее компоненты НЭО и аденокарциномы или плоскоклеточного рака, а

также прединвазивных процессов. Критерии дифференцирования НЭО G1 и НЭО G2 (выраженность ядерной атипии, разная митотическая активность, появление редких очагов некроза в НЭО G2) отличаются отсутствием четкости и воспроизводимости, Пороговые значения индекса Ki-67 для НЭО шейки матки не определены [173].

Клинически, НЭО G1 отличаются более благоприятным течением по сравнению с НЭО G2. Прогноз у данной группы пациентов не определен в виду редкости патологии, однако клиническое течение и отдаленные результаты, основанные на небольших ретроспективных исследованиях, намного лучше по сравнению с мелкоклеточным раком и ККНЭР [167].

Группа высокозлокачественных карцином составляет около 2% от всех злокачественных новообразований шейки матки [174] и отличается агрессивным течением даже на ранних стадиях заболевания. Возможно сочетание МКР или ККНЭР с аденокарциномой или плоскоклеточным раком шейки матки или прединвазивными процессами. В связи с крайне агрессивным течением, подразделение этих НЭН на морфологические варианты (мелкоклеточный и крупноклеточный) для определения прогноза не имеет смысла, целесообразнее рассматривать их как единую группу [168,169]. Высокозлокачественные НЭН отличает склонность к раннему метастазированию в регионарные лимфатические узлы, а также появление отдаленных метастазов. Прогноз данной морфологической группы хуже, чем при плоскоклеточном раке шейки матки или аденокарциноме сопоставимой стадии [43,44].

Развитие большинства (> 90%) высокозлокачественных НЭН шейки матки ассоциировано с ВПЧ высокого риска, причем наиболее распространенным является тип 18. Иммуногистохимическое окрашивание ядер опухоли на ВПЧ-индикаторный протеин p16, почти всегда, положительно из-за наличия инфекции [172].

МКНЭР является самым частым гистологическим вариантом НЭН шейки матки (составляет 1-6% всех цервикальных карцином) [174]. Макро- и микроскопически нейроэндокринные карциномы не отличаются от аналогов иной

локализации. Пороговые значения индекса Ki-67 и митотического индекса не определены.

Иммунофенотип в опухоли, в редких случаях, МKNЭР может не экспрессировать ни одного нейроэндокринного маркера и/или цитокератинов, что сильно затруднит дифференциальный диагноз с мелкоклеточной лимфомой или мелкоклеточным вариантом плоскоклеточного неороговевающего рака. Эпизодическая экспрессия в МКР шейки матки TTF-1 обесценивать использование этого органоспецифичного маркера при дифференциальном диагнозе с метастазом МКР легкого. В КKNЭР может быть выявлена экспрессия p63. Среди генетических аномалий часто встречается амплификация 3q хромосомы [173].

Из-за редкости данной патологии, в настоящее время отсутствует единый алгоритм лечения. С учетом агрессивного течения, большинством исследователей применялись комбинированные и комплексные методы лечения, в основном сходные с алгоритмом лечения рака шейки матки, а также других НЭН. Авторами ряда исследований, основанных на немногочисленных выборках больных, рекомендовано использование химиотерапии в неoadъювантном или адъювантном режиме с включением препаратов платины и Этопозида. При этом проведение радикального хирургического лечения на ранних стадиях заболевания рекомендовано выполнять на первом этапе. Пациентам с поздними стадиями заболевания рекомендовано проведение химиолучевой терапии или паллиативной лучевой терапии. Средняя общая выживаемость пациентов с высокозлокачественными НЭН составила 40 мес, а общая 5-летняя выживаемость равнялась 34% [169,170,172].

1.4.3 Нейроэндокринные новообразования эндометрия

Среди всех злокачественных новообразований эндометрия доля НЭН эндометрия составляют менее 1,0%.

Согласно классификации ВОЗ (2014) НЭН эндометрия классифицируются следующим образом:

1. Низкозлокачественная нейроэндокринная опухоль / Low-grade neuroendocrine tumour
 - Карциноид (Carcinoid tumour)
2. Высокозлокачественный нейроэндокринный рак / High-grade neuroendocrine carcinoma
 - Мелкоклеточный рак (Small cell carcinoma)
 - Крупноклеточный нейроэндокринный рак (Large cell neuroendocrine carcinoma) [131].

НЭН эндометрия зачастую регистрируются у пациентов в постменопаузе. Так, средний возраст больных МКР составляет 60 лет [174], больных ККНЭР - 55 лет. Наиболее частым клиническим проявлением заболевания является кровотечение из половых путей в постменопаузе [175] и наличие опухолевого узла больших размеров, что свидетельствует об агрессивном опухолевом процессе.

Самой редкой гистологической формой эндометриальных НЭН является карциноид. В мировой литературе описано всего несколько клинических случаев данного заболевания [176-179]. Наиболее распространенной формой НЭН эндометрия является МКР. Подобно аналогам иных анатомических локализаций, эндометриальные МКР и ККНЭР отличает агрессивное клиническое течение и склонность к быстрому системному и местному распространению [179].

Зачастую НЭН эндометрия сочетаются с другими эпителиальными новообразованиями диморфного строения. Так, наиболее распространенным компонентом диморфной опухоли является эндометриоидная аденокарцинома. Реже НЭН может быть компонентом карциносаркомы [180,181]. Имеются единичные описания диморфных опухолей эндометрия, включавших папиллярный серозный рак и мелкоклеточный рак.

Ввиду редкости высокозлокачественных форм НЭН эндометрия оптимальный алгоритм лечения не разработан. Лечение таких пациентов требует комплексного подхода. Наиболее распространенными методами лечения НЭН тела матки является радикальная или циторедуктивная хирургическая резекция опухоли [179,182,183]. Проведение адъювантной лучевой терапии у пациентов с ранни-

ми стадиями НЭН эндометрия может улучшить отдаленные результаты. Некоторые исследователи сообщают о хорошем терапевтическом ответе при использовании химиолучевой терапии, неоадьювантной и адьювантной химиотерапии при распространенных стадиях заболевания.

1.5 Первичные нейроэндокринные опухоли печени

Первичные НЭН печени крайне редкая патология, насчитывающая около 150 опубликованных в мировой литературе случаев [184-208], и признанная экспертным советом ВОЗ только в 2018 г. с включением в 2019 г. в последнюю редакцию Классификацию опухолей пищеварительной системы ВОЗ. Происхождение первичных НЭН печени до сих пор остается спорным. В настоящее время существует три гипотезы их возникновения. Первая гипотеза основана на возникновении НЭН из нейроэндокринных клеток во внутриспеченочных желчных протоках, так как в паренхиме печени данные элементы в норме отсутствуют. Вторая предполагает происхождение из ткани надпочечников оседающих в печени или из гетеротопированной ткани поджелудочной железы. Третья гипотеза – на дифференцировании стволовых клеток печени в нейроэндокринном направлении [209,210]. Гипотеза происхождения НЭН из эпителия желчных протоков, представляется наиболее обоснованной, основываясь на эмбриологическом анализе эндокринной ткани поджелудочной железы и желчных протоков [210], а также на патогенетической роли хронических воспалительных процессов, приводящих к кишечной метаплазии эпителия и развитию НЭН [211].

НЭН редко встречающиеся опухоли и зачастую вызывают сложности в диагностике. В первую очередь следует исключить метастатическое поражение печени из других НЭН, так как это наиболее частая локализация отдаленных метастазов [190]. НЭН печени не демонстрируют гендерного преобладания (50,8% женщин и 49,2% мужчин) [192,212]. Возраст пациентов составляет 51,9 лет (диапазон 8-89 лет) [213].

Согласно классификации ВОЗ (2019) НЭН печени подразделяют на следующий патоморфологические группы [214]:

1. Нейроэндокринные опухоли/Well-differentiated neuroendocrine tumour (G1, G2, G3)
2. Нейроэндокринный рак /neuroendocrine carcinoma (мелкоклеточный рак и крупноклеточный рак)
3. Смешанные опухоли (НЭН и другой злокачественный тип опухоли).

Смешанные гистологические формы могут сочетаться как с холангиоцеллюлярным (ХЦР), так и гепатоцеллюлярным раком (ГЦР). В литературе описано всего 13 случаев сочетания ГЦР и НЭН [215,216].

Наиболее часто НЭН печени выявляются на поздних стадиях, когда первичная опухоль имеет большие размеры, с чем связано присутствие неспецифических клинических симптомов. В большинстве случаев отмечался дискомфорт или боль в животе, а также пальпируемая опухоль в правом подреберье, симптомы общей интоксикации и желтуха [202]. В 18,9% случаев описывался карциноидный синдром[202,217,218]. В 76,3% случаев при ретроспективном анализе 53 пациентах, первичные НЭН печени имели локализованную форму, а в 48,4% случаев первичный очаг локализовался в правой доле печени. Внепеченочные метастазы отмечались в 18,6% случаев и локализовались в легких, костях и головном мозге [190].

Диагностика при НЭН печени должна быть максимально полной с целью исключения внепеченочного первичного. Помимо лучевых методов диагностики с целью визуализации распространенности опухолевого процесса и определения первичного очага, необходимо также выполнение эндоскопического исследования органов ЖКТ; а также в некоторых случаях выполнение диагностической лапароскопии. Выявление специфических биохимических маркеров крови, таких как АФП, РЭА, СА19.9, СА-125 не имеют специфичности и диагностической ценности. Ультрасонографические признаки НЭО не являются специфичным. При КТ часто визуализируется солидно-кистозная структура с гиперваскуляризацией [212,219].

Основным и наиболее точным методом диагностики является морфологическое исследование с иммуногистохимией [219]. При этом

необходимо отметить, что НЭН печени и желчных протоков не имеют органоспецифичных иммуногистохимических маркеров, в связи с чем диагноз НЭН печени основывается на исключении метастатического поражения. Основным методом лечения НЭО печени является хирургический. Резекция печени была выполнена в 84,5% случаев, при этом общая 5-летняя выживаемость составила 75,0%. Пятилетняя выживаемость 48 пациентов в исследовании Кнох с соавт. составляла 78,0% [194]. В свою очередь, Iwo с соавт., в исследовании, включавшем 53 пациента, сообщили о сходном показателе выживаемости - 74,0% [190]. Частота рецидивов заболевания в обоих исследованиях составила 18,0% и 19,8% соответственно. Проведение радикальной или расширенной циторедуктивной операции при НЭО печени не оказало влияния на показатели общей выживаемости [205]. В виду редкости патологии в мировой литературе мало данных о выживаемости при хирургическом лечении в том или ином объеме. Кнох с соавт. в своем исследовании сообщили о выживаемости пациентов в зависимости от распространенности поражения (одна доля или билобарное поражение), а 10-летняя выживаемость в зависимости от объема поражения варьировала от 88% до 47% соответственно [194].

Кроме того, Iwo с соавт. предложили стандартизированный алгоритм отбора пациентов с НЭО печени, которым будет проводиться хирургическое лечение. Их рекомендации основывались на следующих параметрах: первичное или вторичное поражение печени, степень выраженности карциноидного синдрома, объем опухолевой массы и иммуногистохимические свойства опухоли [40]. Авторы на первом этапе предложили провести тщательную диагностику для исключения внепеченочных очагов до хирургического лечения, а также интраоперационно проводить полную ревизию. В дальнейшем, в течение длительного времени необходимо проводить диагностику в том же объеме. Пациенты с функционирующими опухолями должны получить хирургическое лечение на первом этапе при возможности его выполнения [220].

Помимо хирургического метода лечения активно была использована химиотерапия, однако она не показала своей эффективности в лечении НЭО

печени. В единичных случаях отмечался терапевтический ответ, например у пациентки, 19 лет, с IV стадией заболевания и первично неоперабельной формой после проведения системной химиотерапии с использованием 5-фторурацила отмечалась положительная динамика, после чего была проведена циторедуктивная операция [221]. И в этом же исследовании два других пациента не демонстрировали какого-либо ответа на лечение. Основываясь на опубликованных наблюдениях, можно отметить, что около 6,0% пациентов в качестве основного метода лечения получали химиотерапию [212]. В настоящее время недостаточное количество случаев затрудняет оценку эффективности использования химиоэмболизации печени, радиочастотной абляции и чрезкожного введения этанола. В свою очередь отсутствуют общепринятые показания к трансплантации печени. Последняя была выполнена у немногих пациентов с неоперабельными формами заболевания [195,200].

Среде всех НЭН печени МКР встречается наиболее редко. Так, в настоящее время, описано не более 12 клинических наблюдений [222-226]. Возраст пациентов варьировал от 34 до 82 лет, среди них было 9 мужчин. Всего один пациент имел локализованную форму заболевания, все остальные - диссеминированную. Из-за небольшого числа наблюдений невозможно дать какую-либо оценку и определённые рекомендации по тактике и лечению данной группы больных. Подобно гистологически сходным опухолям иной локализации, МКР печени имеет крайне агрессивное течение, а выживаемость пациентов варьирует от 1 до 13 месяцев. Лишь в одном случае пациент умер от прогрессирования заболевания спустя 67 месяцев [226].

1.6 Метастазы нейроэндокринной опухоли без выявленного первичного очага

Метастазы НЭН без выявленного первичного очага (ВПО) представляют собой сравнительно редкую патологию, доля которой составляет 9-19% от всех НЭН. В большинстве случаев метастатические опухоли являются низкодифференцированные и имеют агрессивное течение. Выявление первичного

очага улучшает отдаленные результаты, но, зачастую, это является сложной клинико-диагностической задачей [227,228,229].

В настоящее время в качестве ведущего элемента при диагностическом поиске используют КТ и МРТ с внутривенным контрастированием. А также радиоизотопное исследование с использованием аналогов соматостатина и изотопа индия (^{111}In -октреотид) и ПЭТ-КТ с ^{68}Ga DOTA-октреотид, однако эти методы эффективны при функционирующих НЭО [230-232]. В мировой литературе представлено исследование, где группе пациентов с метастазами НЭН без ВПО (n=342) проводилась диагностическая лапароскопия с целью выявления первичного очага. В 22% случаев первичный очаг был выявлен, проведено радикальное или циторедуктивное хирургическое лечение. Показатели общей выживаемости у данной группы пациентов сравнивались с таковыми у больных, изначально имевших диссеминированную форму заболевания при известной локализации первичной опухоли [233].

Широко применяемое в практической онкоморфологии иммуногистохимическое исследование не всегда способно предоставить информацию о наиболее вероятной локализации первичного очага. Так, широкую распространенность получили органоспецифичные молекулярные маркеры тубулярных отделов желудочно-кишечного тракта (CDX-2, SATB2, Cadherin-17), поджелудочной железы (PAX-8, ISL1, PDX-1) и бронхо-легочной системы (TTF-1). При этом, на сегодняшний день отсутствуют валидированные иммуногистохимические маркеры НЭО иных анатомических локализаций, а имеющиеся маркеры зачастую теряют свою дифференциально-диагностическую ценность при исследовании низкодифференцированных форм нейроэндокринного рака. В частности, экспрессия TTF-1 наблюдается в 90% случаев мелкоклеточного рака легкого и в 15-30% случаев мелкоклеточного рака первично внелегочной локализации.

В виду отсутствия клинических рекомендаций по лечению данной группы пациентов подход к диссеминированным формам заболевания носит паллиативный характер. Тактика лечения пациентов основывается на

гистологической форме НЭН и степени дифференцировки опухоли. В большинстве случаев данной группе больных проводят паллиативную химиотерапию с использованием препаратов платины и Этопозида. Также при функционирующих опухолях используют аналоги Соматостатина и иммунотерапию. Хирургическое лечение с резекцией первичного очага и выполнения радикальной или циторедуктивной операции улучшают показатели выживаемости и уменьшают симптомы заболевания [227,229].

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

В исследование было включено 92 больных НЭН редких локализаций, находившихся на лечении и под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1990 по 201

9 гг. В зависимости от локализации опухоли больные распределились следующим образом: НЭН почки- 9 случаев (0.07%), мочевого пузыря 3 случая (0.05%), предстательной железы 6 случаев (0.2%), женской репродуктивной системы (яичники (13 случаев, 0.04%), шейка матки (14 случаев, 0.44%) и эндометрия (5 случаев, 0.05%), молочной железы 9 случаев (0.03%), печени 13 случаев (0,26%); метастазы НЭН без выявленного первичного очага 17 случаев и один случай НЭН желчного пузыря (Таблица 1). Также в исследование вошли пациенты с НЭН маточной трубы и уретры, в настоящее время не зарегистрированные классификацией ВОЗ, как отдельная группа опухолей.

Во все вышеуказанные группы были включены пациенты, за весь период наблюдения которых (2-12 лет), не была выявлена опухоль иной локализации, способная по объективным причинам являться первичным очагом.

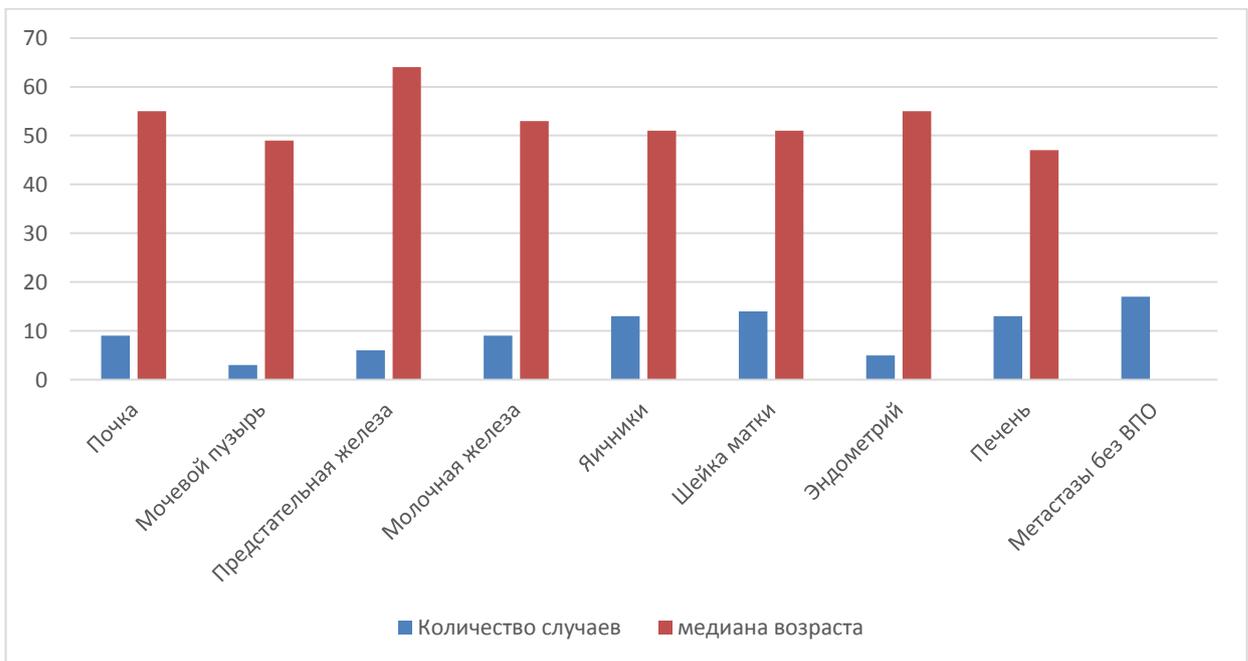
Таблица 1 – Заболеваемость НЭН редких локализаций среди всех злокачественных новообразований в сравнении с мировыми данными.

Локализация НЭН	Период	Частота встречаемости в НМИЦ онкологии	Мировой показатель
Почка	1992-2015 (23 года)	0.07% (9 случаев)	Нет данных
Мочевой пузырь	1999-2015 (16 лет)	0.05% (3 случая)	0.48%
Предстательная железа	2008-2014 (6 лет)	0.2% (6 случаев)	0.5-1.0%
Молочная железа	2003-2016 (13 лет)	0.03% (9 случаев)	0.3%
Яичники	1990-2018 (28 лет)	0.04% (13 случаев)	0.5%
Шейка матки	2000-2018 (18 лет)	0.44% (14 случаев)	1.0%
Эндометрий	1990-2010 (20 лет)	0.05% (5 случаев)	Нет данных
Печень	2001-2018 (17 лет)	0,26% (13 случаев)	Нет данных

В ходе ретроспективного анализа собраны основные демографические (пол, возраст), клинические и морфологические данные, зарегистрированы сроки проведения и особенности диагностики и лечения, а также непосредственные и отдаленные результаты лечения у больных НЭН редких локализаций.

В исследование вошли 27 (29,2%) мужчин, 65 (70,8%) женщин. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 51,9 лет (от 22 до 76 лет, медиана 53 года) (Рисунок 1).

Рисунок 1 – Распределение больных по возрасту и локализациям



Клинические проявления отмечены у 56 (61,0%) больных: боль – 24 (26,2%), симптомы общей интоксикации – 33 (35,9%), наличие пальпируемой опухоли – 9 (9,8%). У 26 (28,3%) отмечено бессимптомное течение заболевания.

Карциноидный синдром отмечен у 21 (22,9%) пациентов НЭН редких локализаций (Таблица 2). Среди проявлений карциноидного синдрома отмечались: диарея у 7 (7,6%) пациентов, проилывы у 14 (15,3%), а также в единичных случаях тахикардия, повышение АД, гиперемия лица.

Таблица 2 – Распределение больных по частоте КС в зависимости от локализации НЭН

Локализация НЭН	Карциноидный синдром	Повышение маркеров в сыворотке крови (Серотонин, Хромогрин А)
Почка	отсутствовал	не было
Мочевой пузырь	отсутствовал	не было
Предстательная железа	отсутствовал	не было
Молочная железа	11,1%	33,3%
Яичники	7,7%	23,1%
Шейка матки	отсутствовал	7,1%
Эндометрий	отсутствовал	не было
Печень	61,1%	61,1%
Метастазы без ВПО	53,1%	53,1%

В качестве выявления первичного очага и оценки степени распространенности опухолевого процесса УЗИ выполнено 76 (82,8%) пациентам, КТ- 34 (37,0%), МРТ -17 (18,5%), маммография- 13 (14,7%), радиоизотопное исследование с использованием Октреоскана- 11 (11,9%). С целью исключения опухолевого поражения и первичного очага в органах ЖКТ и бронхо-легочной системе, прицельно выполнено рентгенологическое исследование органов грудной клетки 82 (89,4%) пациентам, ЭГДС- 54 (58,9%), колоноскопия- 50 (54,5%) и рентгенконтрастное исследование органов ЖКТ- 8 (8,7%).

Противоопухолевое лечение проведено 92 пациентам (100%). Оперативное лечение выполнено в 47 (51,2%) случаях, комбинированное лечение (операция и системное лечение) – 33 (35,9%), только системное лечение получило 28 (30,5%) пациентов.

Прогрессирование наступило в 25 случаях (27,3%), из них в 21 случае (84,0%) появление отдаленных метастазов и в 4 случаях (16,0%)- локальный рецидив.

Отдаленные результаты оценивались на 01.06.2019. На момент оценки отдалённых результатов умерли от прогрессирования 20 (21,8%) пациентов. Выбыли из-под наблюдения – 12 (13,1%) больных. Остальные на дату последнего контроля живы.

2.2 Морфологические и иммуногистохимические методы исследования препаратов

Для гистологического исследования были использованы парафиновые блоки биопсийного и операционного материала, взятые в архиве отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина» Минздрава России. Срезы с парафиновых блоков окрашивались гематоксилином и эозином для проведения рутинного гистологического исследования. Оценка проводилась по следующим морфологическим параметрам: а). гистологическое строение опухоли, б). сосудистая и периневральная инвазия, в). митотический индекс.

Для иммуногистохимического исследования были использованы парафиновые блоки биопсийного и операционного материала. Иммуногистохимическое исследование выполнялось на серийных депарафинизированных срезах опухолевой ткани с помощью биотин-стрептавидинового иммунопероксидазного метода с антителами к маркерам нейроэндокринной (Syn, CgA, CD56, НСЭ) и эпителиальной дифференцировки (цитокератины 8/18, панцитокератин), органоспецифичным транскрипционным факторам (TTF-1, CDX-2, Cadherin-17, PAX-8, PDX-1, ISL1). С целью дифференцирования НЭО G3 и крупноклеточного НЭР применялась оценка экспрессии суррогатного маркера мутации гена TP53 (p53). При отсутствии возможности оценить сосудистую инвазию по рутинным гистологическим препаратам использовались антитела к эндотелию кровеносных (CD31) и лимфатических (D2-40) сосудов.

У всех пациентов имелось морфологическое и иммуногистохимическое подтверждение нейроэндокринной природы опухоли, а также отсутствие

органоспецифичных маркеров НЭН органов ЖКТ (CDX-2, SATB2, Cadherin-17), поджелудочной железы (PAX-8, ISL1, PDX-1) и легких (TTF-1).

Индекс пролиферативной активности опухолей устанавливался на основании оценки ядерной экспрессии Ki-67. Для определения индекса Ki-67 использовались моноклональные антитела к MIB-1 (Dako). Индекс Ki-67 оценивался в зонах максимальной экспрессии антигена при 400-кратном увеличении и рассчитывался как процент окрашенных ядер из расчета на 500-2000 опухолевых клеток в зависимости от объема исследуемой ткани.

Нейроэндокринная опухоль (синоним - карциноид). Высокодифференцированные опухоли с органоидной гистологической структурой (трабекулярной, инсулярной, псевдожелезистой или солидной). Опухоль состоит из однотипных клеток округло-овальной формы с гранулярной, умеренно развитой цитоплазмой и круглыми ядрами с незаметными ядрышками и характерным крупнозернистым хроматином («salt & pepper»). Ядерная атипия слабая или умеренная.

Мелкоклеточный нейроэндокринный рак. Низкодифференцированная опухоль, представленная мелкими однотипными клетками округло-овальной или вытянутой формы со скудной цитоплазмой и нечеткими клеточными границами, с ядрами, содержащими однородный хроматин и незаметные ядрышки. Размеры ядер опухолевых клеток не превышают сумму трех диаметров малого лимфоцита. Слабое развитие цитоплазмы иногда создает впечатление опухоли из «голых» ядер. Зоны диффузного роста МКР иногда сочетаются с типичными карциноидными структурами. Для опухоли характерны обширные зоны «географического» некроза и высокая митотическая активность.

Крупноклеточный нейроэндокринный рак. Низкодифференцированная опухоль, представленная крупными полиморфными клетками с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением, тяжелой ядерной атипией. Опухоль очагово сохраняет НЭ морфологию, содержит зоны «географического» некроза, большое количество митозов. Размеры ядер опухолевых клеток превышают сумму трех диаметров малого лимфоцита.

Во всех случаях окончательное заключение о линии дифференцировки опухоли (нейроэндокринная, смешанная), ее биологическом потенциале (G1, G2, G3) и органной принадлежности (исключение метастатического поражения) было основано на сочетании гистологического и иммуногистохимического исследований с результатами клинико-радиологического обследования пациента.

2.3 Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка данных, полученных в исследовании, производилась с помощью программ Excel (Microsoft, США) и SAS (версия 11.0, SAS, США). Дескриптивные статистики приведены как частоты для качественных признаков и как среднее и ошибка среднего для количественных. Для сравнения частот изученных признаков использовался критерий χ -квадрат; для малых выборок – точный критерий Фишера. Кривые выживаемости анализировались методом Каплана-Мейера, их сравнение производилось методом log-rank. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

ГЛАВА III. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЭН

3.1. Особенности клинического течения НЭН опухолей редких локализаций

3.1.1 Нейроэндокринные новообразования почки

За период 1992-2015 гг. в регистре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» было зарегистрировано 12013 случаев злокачественных новообразований почки, из них НЭН почки – 9 случаев (0,07%). Большая часть наблюдений данной группы была представлена нейроэндокринными опухолями (7 пациентов - 77,8%), один пациент (11,1%) с МКР и один пациент (11,1%) с ККНЭР. Средний возраст пациентов составил 51 год (от 40 до 63 лет, медиана - 55 лет), среди которых 4 женщин и 5 мужчин.

По данным исследования на момент обращения все пациенты с высокодифференцированными (77,8%) и один пациент с крупноклеточной (11,1%) НЭН почки имели локализованную форму заболевания (I-III стадии). У пациента с мелкоклеточной НЭН на момент обращения диагностирован диссеминированный опухолевый процесс (11,1%): метастазы локализовались в костях и лимфоузлах средостения. У всех пациентов вне зависимости от стадии и морфологической формы НЭН отсутствовали клинические проявления заболевания, а опухоль выявлена случайно при плановом обследовании. Карциноидный синдром, на момент обращения, отсутствовал во всех случаях. Всего у одного пациента НЭН почки была ассоциирована с подковообразной почкой.

У четырех пациентов с I стадией (44,4%) заболевания размер опухолевого узла варьировал от 4 до 6 см (в среднем 5 см), при этом индекс пролиферации (Ki67) варьировал от 2-3%. У четверых пациентов со II и III (44,4%) стадиями заболевания размер опухолевого узла варьировал от 8 до 12 см (в среднем 10 см), от 1 до 7 регионарных лимфатических узлов имели метастатическое поражение и Ki67 варьировал от 2 до 15 % (медиана 8%) (Таблица 3).

Изменений в сыворотке крови на хромогранин-А, серотонин и 5-ГИУК в моче не выявлено. Цитологическую верификацию диагноза до начала лечения

имели лишь 2 пациента, у остальных (88,8%) пациентов при цитологическом исследовании диагностирован первичный рак почки.

Таблица 3 – Клинические особенности больных с НЭН почки.

Стадия	Размер опух.узла	Ki 67	Симптомы	Метастазы
Высокодифференцированные НЭО				
I	4-6 см	2-3%	нет	-
II	10 см	2-8%	нет	Регионарные л/у (1)
III	12 см	15%	нет	Регионарные л/у (7)
Низкодифференцированные НЭН				
IV	21 см	50%	нет	Кости, л/у средостения
III	8 см	60%	нет	регионарные л/у

Клиническое наблюдение ККНЭР почки

В настоящее время в мировой литературе описано всего 7 случаев первичного ККНЭР почки и один случай выявлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». У пациента, мужчины 59 лет, опухоль выявлена случайным образом при плановом обследовании, клинические проявления отсутствовали. Проявлений карциноидного синдрома не отмечалось. Повышение опухолевых маркеров в сыворотке крови не выявлено. До обращения в клинику получил лечение в объеме: нефрэктомия с регионарной лимфодиссекцией, адъювантная терапия не проводилась.

Через 4 месяца отмечено прогрессирование заболевания: метастазы в печени, в связи с чем проведен курс химиотерапии с использованием препаратов платины и таксанов с умеренно выраженным положительным эффектом. Далее пациенту выполнена резекция печени (условно радикальный объем). Размер метастатического узла достигал 6,5 см.

При гистологическом исследовании опухоль имеет строение нейроэндокринной опухоли с участками некроза, выраженная васкуляризация и палисадообразное (в виде частокола) расположение опухолевых клеток вокруг новообразованных капилляров и высокой метастатической активностью (Рисунки 2,3).

При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия следующих маркеров: очаговая dot-like CK18, слабая и dot-like панцитокератина, выраженная синаптофизина и диффузная мембранная CD56. Реакция отсутствовала с СК 5/6, 7, 20, p63, PSA, CK19, Cdx2, PAX-2, PAX-8, TTF-1, c-kit, Villin, CEA, хромогранинном, а также CD10. Отсутствие органоспецифичных маркеров позволило отвергнуть иную органную принадлежность. Индекс Ki67-50% в первичной опухоли и в метастатическом узле 60%.

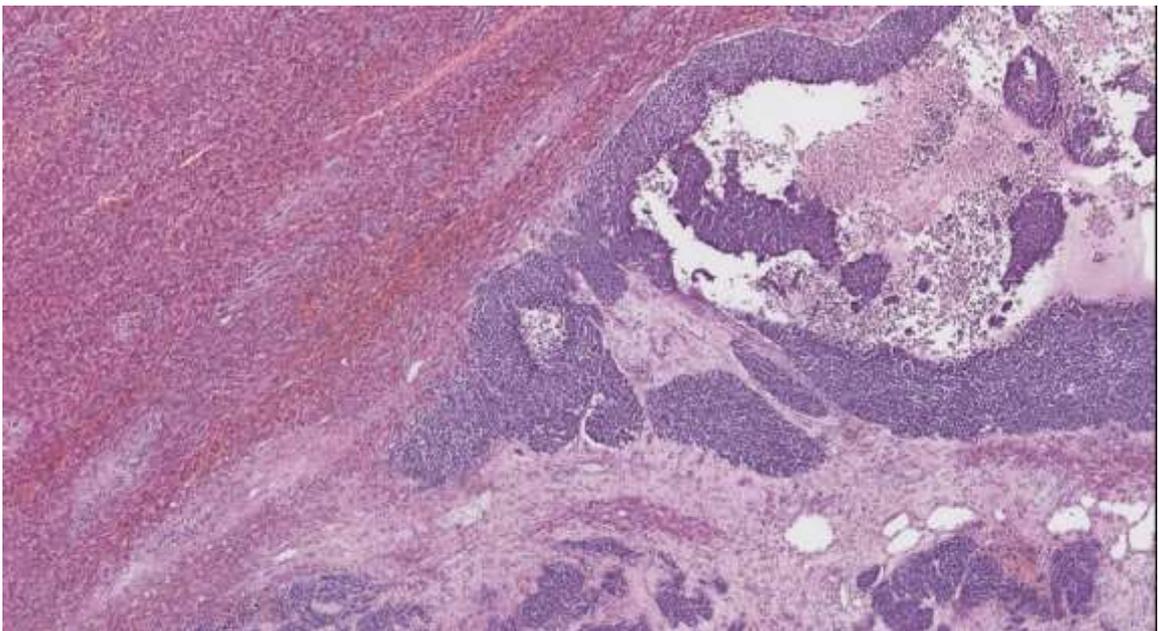


Рисунок 2 – В печени метастаз (правая часть снимка) крупноклеточного рака почки с крупными очагами некроза (правая верхняя часть снимка), гематоксилин-эозин, ув. X40.

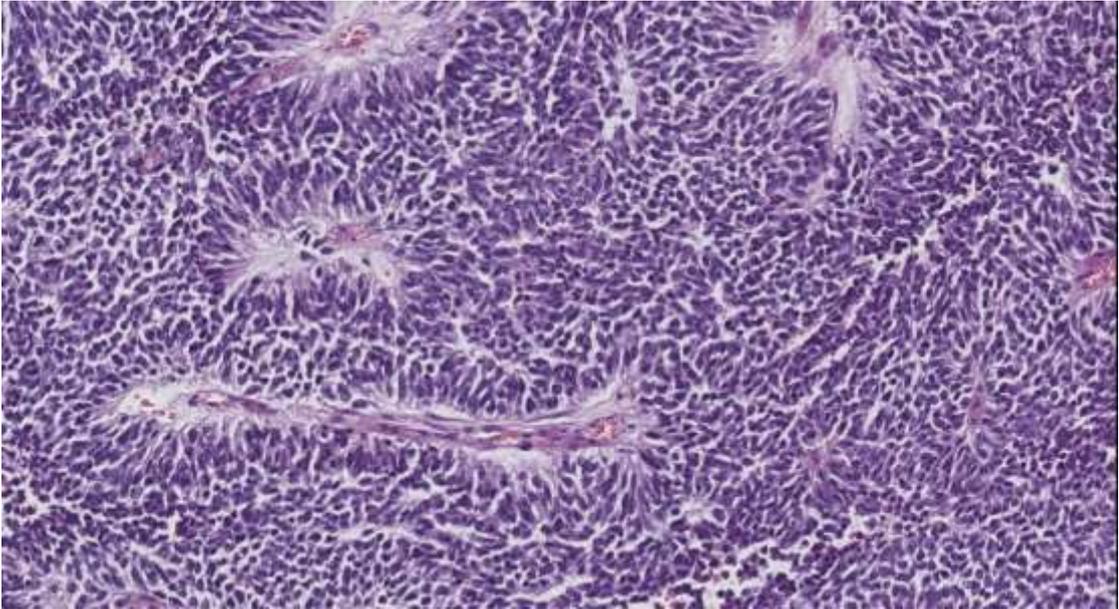


Рисунок 3– Солидные разрастания метастатического крупноклеточного рака почки; в опухоли отмечаются высокая митотическая активность, выраженная васкуляризация и палисадообразное (в виде частокола) расположение опухолевых клеток вокруг новообразованных капилляров, гематоксилин-эозин, ув. x200.

После проведенного хирургического лечения химиотерапию не получал. Через 4 месяца пациент умер от прогрессирования заболевания (множественные метастазы в печень с развитием печеночной недостаточности). Период до прогрессирования составил 4 месяца, общая продолжительность жизни 24 мес.

3.1.2 Нейроэндокринные новообразования мочевого пузыря

Среди 5720 случаев злокачественных новообразований мочевого пузыря, обнаруженных в регистре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» за период 1999-2015 гг. было зафиксировано 3 (0,05%) случая НЭН мочевого пузыря. Во всех случаях опухоль была представлена МКР. Группа включала двух мужчин 60 лет и 55 лет, и одна женщина 33 лет.

В исследование вошло два клинических наблюдения МКР мочевого пузыря.

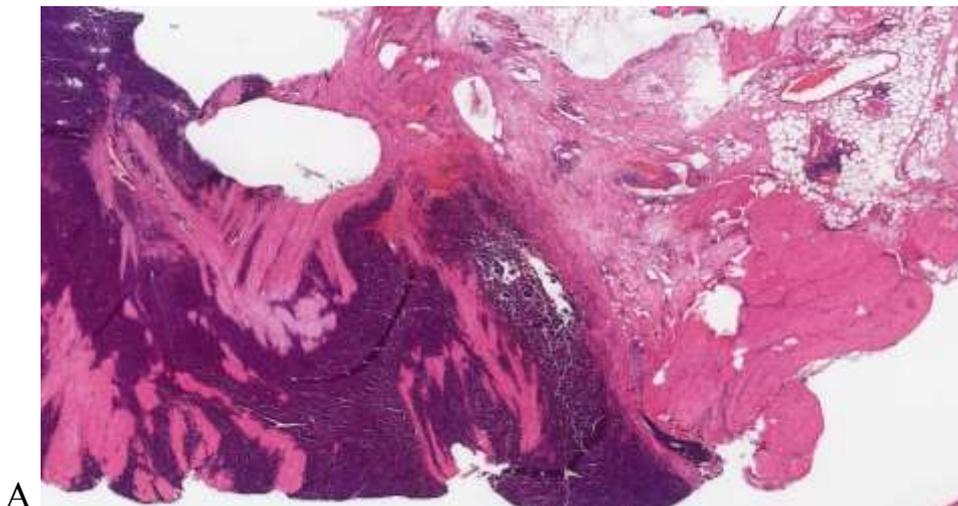
Клиническое наблюдение №1: Пациент Р., 60 лет, обратился в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина» с диагнозом: рак мочевого пузыря.

Пациент предъявлял жалобы на симптомы общей интоксикации, боли в животе и примесь крови в моче в течение последнего месяца.

При цистоскопическом исследовании выявлено объемное экзофитное образование, занимающее почти всю полость мочевого пузыря с изъязвлениями на поверхности опухоли и признаками контактной кровоточивости. По данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием определялась первичная опухоль, размером до 15 см в диаметре, прорастающая всю стенку мочевого пузыря и с признаками инфильтрации паравезикальной клетчатки. Так же отмечался конгломерат увеличенных парааортальных лимфатических узлов до 8 см. По данным ультразвукового и рентгенологического обследований отдаленных метастазов не выявлено. Карциноидный синдром отсутствовал.

На первом этапе пациенту выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме: цистэктомия с резекцией предстательной железы, регионарной лимфодиссекцией, забрюшинной лимфодиссекцией.

При плановом гистологическом исследовании установлено, что опухоль размером до 14 см занимает почти всю полость мочевого пузыря, прорастает все стенки до паравезикальной клетчатки. Метастазы рака отмечались в одном обтураторном, одном общем подвздошном и конгломерате забрюшинных лимфатических узлов, с полным замещением лимфоидной ткани и очагами некроза (Рисунок 4 А, Б, В).



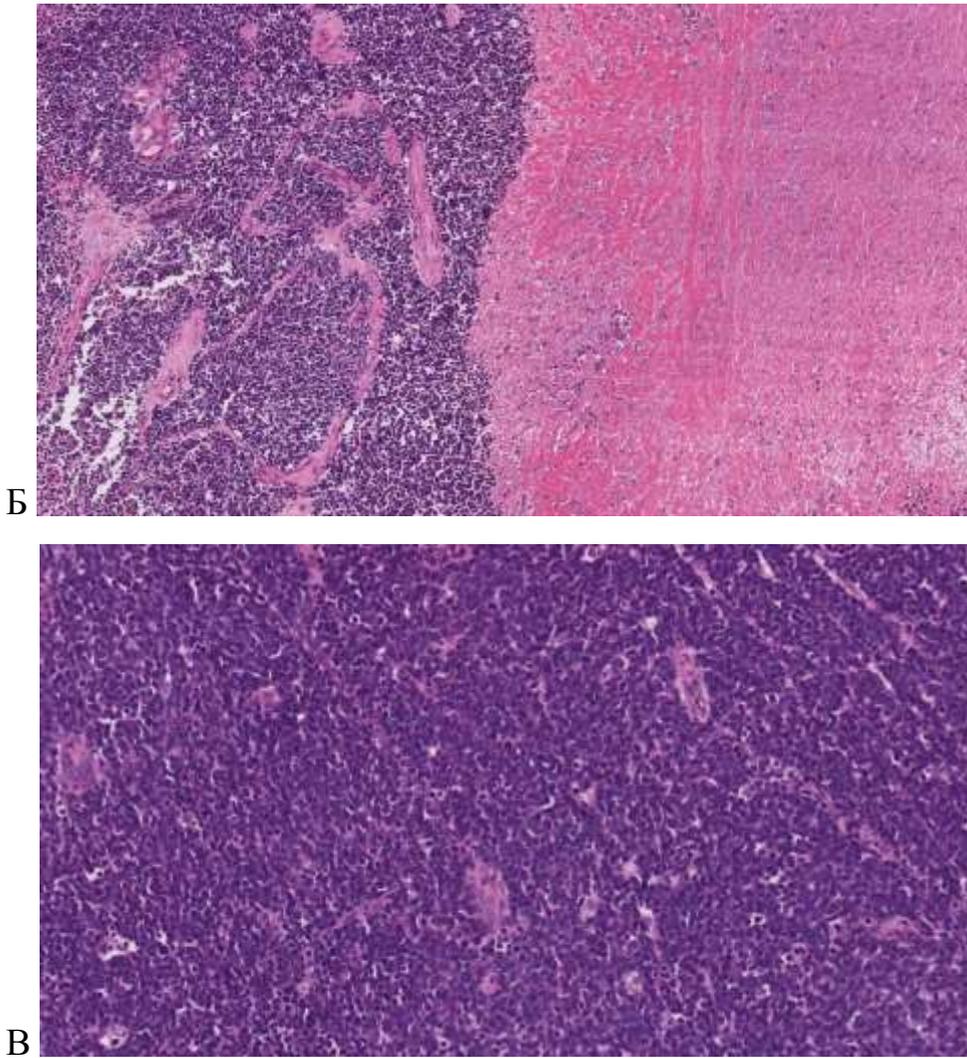


Рисунок 4 – Морфологическое строение МКНЭР мочевого пузыря А. В стенке мочевого пузыря массивные солидные разрастания мелкоклеточного рака, инфильтрирующего мышечный слой стенки (левая и средняя треть снимка), без признаков распространения на паравезикальную клетчатку (правая верхняя часть снимка), гематоксилин-эозин, ув. x20. Б. В связи с крайне высокой пролиферативной активностью, типичной находкой в очагах роста мелкоклеточного рака являются крупные очаги коагуляционного некроза (правая половина снимка), гематоксилин-эозин, ув. X100. В. независимо от первичной органной принадлежности, мелкоклеточный рак всегда демонстрирует однотипное гистологическое строение, характеризующееся широкими полями солидно растущих мелких клеток округло-овальной формы, с гиперхромными ядрами, неразличимыми ядрышками и цитоплазмой; в опухоли отмечаются высокая митотическая активность и выраженная васкуляризация, гематоксилин-эозин, ув. x200.

При иммуногистохимическом исследовании в опухоли выявлена экспрессия синаптофизина, немногочисленные клетки экспрессируют хромогранин А, индекс пролиферации (Ki67) равен 70%. Реакция с антителами к СК (AE1/AE3), CDX-2, СК 7, СК 20, СК5/14, p63 негативная. Патоморфологическая картина соответствует мелкоклеточному нейроэндокринному раку.

В адьювантном режиме пациенту проведено 6 курсов химиотерапии с использованием препаратов платины и Этопозида. В последующем пациенту рекомендовано проведение лучевой терапии. Период наблюдения составил 3 месяца.

Клиническое наблюдение №2: Пациентка, 33 лет, обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина» с диагнозом: рак мочевого пузыря. На момент обращения предъявляла жалобы на примесь крови в моче.

По данным обследования (УЗИ и МРТ малого таза с внутривенным контрастированием), определялась первичная опухоль мочевого пузыря с метастазами в тазовых лимфатических узлах. Отдаленных метастазов не выявлено. Карциноидного синдрома не было. По данным цистоскопии опухоль имела инфильтративный характер роста с поражением всех стенок мочевого пузыря.

При иммуногистохимическом исследовании готовых препаратов опухолевые клетки экспрессируют СК 18, очагово СК 7, СК 20, синаптофизин, , CD56, TTF-1, индекс пролиферации равен 85%. Экспрессия хромогранина А, S-100P, CDX-2, TTF-1 отсутствовала. Патоморфологическая картина соответствует мелкоклеточному нейроэндокринному раку.

Пациентке рекомендовано проведение химиотерапии на первом этапе. В дальнейшем выбыла из-под наблюдения.

3.1.3 Нейроэндокринные опухоли предстательной железы

За период 2008-2014 гг. в регистре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» было обнаружено 2545 случаев злокачественных новообразований предстательной железы, из них 6 (0,2%) случаев первичных НЭН. Наибольшая группа представлена пациентами с МКР предстательной железы (5 пациентов –

83,0%) и один случай представлена ККНЭР (17,0%). Три пациента находились на лечении и под наблюдением в НМИЦ онкологии, обследование остальных было ограничено только морфологической верификацией опухоли. Средний возраст пациентов составил 65 лет (от 58 до 76 лет, медиана - 64 года).

На момент обращения двое из трех пациентов имели диссеминированную форму заболевания и один местнораспространенную (III ст). У диссеминированных больных отмечалось метастатическое поражение костного мозга, печени, тазовых и забрюшинных лимфоузлах.

Один пациент с IV стадией заболевания в анамнезе имел аденокарциному предстательной железы после комплексного лечения и в течение четырех лет получал гормонотерапию.

У всех пациентов отмечались признаки общей интоксикации (слабость, потеря в весе), у двоих присутствовал болевой синдром с затруднением мочеиспускания. Карциноидный синдром отсутствовал у всех.

В одном случае течение заболевания осложнилось острой задержкой мочи, развитием гидронефроза и хронической почечной недостаточности за счет сдавления мочевыводительных путей опухолью и метастазами в забрюшинных и регионарных лимфоузлах.

3.1.4 Нейроэндокринные опухоли молочной железы

За период 2003-2016 гг. в регистре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» было обнаружено 28986 случаев злокачественных новообразований молочной железы, из них 9 (0,03%) случаев первичных НЭН. Наибольшая группа представлена нейроэндокринными опухолями (88,9%) - 8 пациентов, у одной пациентки (11,1%) инвазивный рак молочной железы с нейроэндокринной дифференцировкой. Средний возраст пациентов составил 52,4 года (от 34 до 67 лет, медиана - 53 года).

На момент обращения распределение по стадиям происходило следующим образом: I стадия заболевания отмечена у 2 пациентов (22,2%), III стадия - у 4 -х (44,4%) и IV стадия — у 3 (33,3%) больных. Пациентов со II стадией заболевания не было. Наибольшее количество пациенток находилось в менопаузе - 7 (77,7%),

среди них трое в менопаузе более пяти лет и четверо менее пяти лет; пациенток репродуктивного статуса было 2 (22,3%). Сопутствующие заболевания связанные с женской репродуктивной системой наблюдалось только у одной пациентки (миома матки).

Самое распространенное клиническое проявление на момент обращения - самостоятельно определяемая опухоль (88,9%, 8 пациенток). И в одном случае (11,1%), у пациентки с диссеминированной формой заболевания, отмечался болевой синдром и симптомы общей интоксикации (слабость).

На момент обращения клинически размер опухолевого узла у всех пациентов варьировал от 0,8 до 6 см (среднее 3,2см). В сыворотке крови отмечалось повышение уровня Серотонина у 3 пациентов (33,3%), значения варьировали от 718 до 1224,8 нг/мл, и у одного пациента отмечалось незначительное повышение Хромогранина А (до 160 нг/мл). Синхронного повышение двух специфических биохимических маркеров не отмечено.

Карциноидный синдром присутствовал у одного пациента (11,1%) с III стадией заболевания, в виде кризового повышения артериального давления. Уровень серотонина в сыворотке крови составил 718 мг/мл, размер опухолевого узла в молочной железе - 2 см, а при гистологическом исследовании операционного материала в 4 лимфатических узлах были выявлены метастазы НЭ рака.

Всем пациентам проведены рутинные методы лучевой диагностики для оценки первичной опухоли (Маммография и УЗИ регионарных зон). При маммографическом исследовании размер узла варьировал от 2 до 7 см (средний 3,1 см), сопоставимо с клиническими данными. У пациенток с III и IV стадиями заболевания в 85,6% (6 пациенток) отмечалось метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов, а подключичных - в 42,9% (3 пациентки).

При диссеминированных формах заболевания (33,3%) отдаленные множественные метастазы локализовались в костях, периферических

лимфатических узлах и у одной пациентки отмечался изолированный метастаз в почке.

3.1.5 Нейроэндокринные новообразования яичников

С 1990 года по 2018 год было зарегистрировано 31786 случаев злокачественных новообразований яичников, из них 13 (0,04%) случаев первичных НЭН. Среди вошедших пациентов, наибольшая группа была представлена карциноидами (9 пациентов - 64,2%). У четырех (30,8%) оставшихся больных был выявлен МКР. Средний возраст пациентов составил 48 лет (от 20 до 70 лет, медиана - 51 год).

- Карциноиды В данном исследовании это наиболее многочисленная группа - 9 случаев (64,2%). Возраст пациентов варьировал от 34 лет до 62 лет, средний возраст 50 лет (медиана 51 год). На момент обращения три пациентки (33,3%) имели репродуктивный статус, 4 пациентки (44,4%) находились в менопаузе более 5 лет и две пациентки (22,2%) после хирургической экстирпации матки. В трех случаях (33,3%) в анамнез имелись доброкачественные заболевания яичников. Наиболее распространенным клиническим симптомом, на момент обращения, была боль в животе (44,4%, 4 пациента), в одном случае (11,1%) отмечались симптомы общей интоксикации, а также у одной пациентки (11,1%) наличие пальпируемой опухоли. Карциноидный синдром присутствовал в двух случаях (22,2%), проявлялся в виде приливов.

Распределение по стадиям происходило следующим образом: I стадия заболевания - 4 пациента (44,4%), II стадия заболевания - 1 пациент (11,1%) и IV стадия заболевания 3 пациента (44,4%).

У пациентов с I стадией заболевания размер опухолевого узла варьировал от 5 до 6 см (средний размер 5,5 см). В одном случае отмечался карциноидный синдром с незначительным повышением Серотонина в сыворотке крови (до 260 нг/мл), размер опухолевого узла при этом составлял 6 см.

У пациента со II стадией заболевания, из клинических проявлений, было самостоятельно пальпируемое образование в животе. Карциноидный синдром

отсутствовал, повышения специфических биохимических маркеров не отмечено. Размер опухолевого узла составил 8 см.

У всех пациентов с IV стадией заболевания диагностированы множественные метастазы в печень и у двоих из них - канцероматоз брюшины. Карциноидный синдром присутствовал у одного пациента, проявляющийся приливами к лицу. Однако в двух случаях отмечалось повышение серотонина (от 1511 до 2169 нг/мл) и хромогранина А (от 2897 до 6195 нг/мл) в сыворотке крови.

- *Мелкоклеточный НЭ рак легочного типа.* В данное исследование вошло 4 пациента (28,6%) с мелкоклеточным НЭ раком легочного типа. Возраст пациентов варьировал от 30 до 70 лет (средний возраст 51 год, медиана 42 года). На момент обращения две пациентки имели репродуктивный статус, а двое находились в менопаузе более 5 лет. У одной пациентке имелось в анамнезе доброкачественное заболевание яичников.

Среди всех пациентов в данной группе трое из них имели IV стадию заболевания и один пациент имел III стадию. Метастазы преимущественно локализовались в печени, а также в подвздошных и паховых лимфатических узлах. Наиболее распространенным клиническим проявлением были симптомы общей интоксикации и боль в животе. Размер первичного опухолевого узла варьировал от 6 до 8 см (средний размер 6,7 см). У пациента с III стадией заболевания размер опухолевого узла – 8 см. Проявлений карциноидного синдрома не было, однако у одного пациента отмечалось повышение серотонина в сыворотке крови до 3965,8 нг/мл и Хоромогранина А до 5370,2 нг/мл. СА125 варьировал от 15 до 580 МЕ/мл.

3.1.6 Нейроэндокринные новообразования шейки матки

За период 2000-2019 гг. зарегистрировано 3149 случаев злокачественных новообразований шейки матки, из них 14 (0,44%) случаев первичных НЭН. Среди включенных в исследование пациентов, наибольшая группа была представлена МКР (6 случаев - 42,8%), 3 пациента имели ККНЭР (21,4%), 2 пациента НЭО (14,3%) и 2 пациента смешанную форму НЭР (14,3%). Средний возраст пациентов составил 45,7 лет (от 22 до 71 лет, медиана - 51 год).

Вне зависимости от гистологического типа и стадии заболевания, на момент обращения большинство пациентов не имели клинических проявлений (в 35,7%, 5 пациентов), у 4 пациентов (28,5%) имелись кровянистые выделения из половых путей вне менструального цикла, симптомы общей интоксикации (общая слабость и снижение веса) проявлялись у 3 пациентов (21,4%). Признаки карциноидного синдрома, на момент обращения, отсутствовал у всех пациентов.

У диссеминированных форм заболевания метастазы в 2-х случаях локализовались в головном мозге, а также в печени, забрюшинных и регионарных лимфатических узлах, в одном случае отмечался метастаз в молочную железу.

В исследование вошло 2 пациента (14,3%) с высокодифференцированными опухолями шейки матки с III и IV стадиями заболевания. На момент обращения возраст пациентов 65 и 36 лет, соответственно. У пациентки с IV стадией заболевания метастазы локализовались в печени и забрюшинных лимфатических узлах. Присутствовали симптомы общей интоксикации (слабость и снижение веса). В суточной моче отмечалось повышение 5-ГИУК, в сыворотке крови повышения специфических биохимических маркеров не отмечалось. Карциноидный синдром отсутствовал. У пациентки с III стадией заболевания клинических проявлений не отмечалось, изменений в моче и в сыворотке крови не было, заболевание выявлено случайным образом при скрининговом обследовании.

Мелкоклеточных НЭН выявлено 6 случаев (42,8%), средний возраст пациенток составил 36 лет (от 28 до 51 года, медиана 33 года). 5 пациенток (83%) репродуктивного статуса, и одна пациентка в менопаузе более 5 лет. При этом 2 пациентки (33,2%) имели в анамнезе доброкачественные заболевания женской репродуктивной системы. Размер первичной опухоли варьировал от 2 мм до 2,7 см и степень инвазии от 2 мм до 2,0 см. Распределение по стадиям происходило следующим образом: пациенток с III и со II стадией заболевания было поровну (по 3 случая), I и IV стадий заболевания не отмечено.

Крупноклеточных НЭ рака выявлено 3 случая (21,4%), возраст пациенток варьировал от 54 до 60 лет (средний 57 лет), все пациентки находились в

менопаузе более 5 лет. В двух случаях отмечались кровянистые выделения из половых путей, карциноидный синдром отсутствовал, повышения специфических биохимических маркеров в сыворотке крови и в суточной моче не отмечалось.

Также в исследование вошло два случая смешанных форм НЭН шейки матки. Первый из них имел сочетание крупноклеточного НЭ рака и аденокарциномы. Возраст пациента составлял 22 года. На момент обращения клинических проявлений не отмечалось. Размер опухолевого узла не превышал 3 см, отдаленных метастазов не отмечалось (I стадия заболевания). Второй случай представлен сочетанием мелкоклеточного и крупноклеточного нейроэндокринного рака. Возраст пациентки составил 71 год, менопауза более 5 лет. Размер опухолевого узла 13 см, отдаленных метастазов не выявлено (III стадия заболевания). Карциноидный синдром отсутствовал в обоих случаях, повышения специфических биохимических маркеров не отмечалось.

3.1.7 Нейроэндокринные новообразования эндометрия

За период 1990-2010 гг. было зарегистрировано 8358 случаев злокачественных новообразований эндометрия, из них 5 (0,05%) случаев первичных НЭН. Группа включала 2 случая (40%) НЭО, 2 случая (40%) МКР и 1 случай (20%) смешанного НЭН тела матки (НЭО в сочетании с эндометриоидной аденокарциномой). Средний возраст пациентов составил 54,8 лет (от 44 до 63 лет, медиана - 55 лет).

Проанализированы истории болезней 5 пациентов с НЭН тела матки. Среди них локализованная форма заболевания (I-III стадии) наблюдалась у 4-х пациентов (80%), а диссеминированная у 1 пациента (20%). 3 пациентки находились в менопаузе более 5 лет, а 2 пациентки с сохраненной репродуктивной функцией.

На момент обращения, вне зависимости от стадии заболевания и морфологического типа опухоли, все пациенты предъявляли жалобы на кровянистые выделения из половых путей, двое (40%) на симптомы общей интоксикации (пациенты с III и IV стадиями заболевания) и 1 пациент на боли в животе. При диссеминированной форме заболевания (мелкоклеточный рак)

метастазы локализовались в паховых и регионарных лимфатических узлах, а размер первичной опухоли достигал 18 см. Карциноидного синдрома не было. Повышения специфических биохимических маркеров в сыворотке крови не отмечалось у всех пациентов.

3.1.8 Нейроэндокринные новообразования печени

За период 2001-2018 гг. было зарегистрировано 4832 случаев первичных злокачественных новообразований печени, из них 13 (0,26%) случаев первичных НЭН. Вся группа была представлена исключительно НЭО. Средний возраст пациентов составил 48,4 года (от 25 до 67 лет, медиана 47 лет), среди них 6 (46,2%) женщин и 7 (53,9%) мужчин.

Все пациенты, вошедшие в исследование, на момент обращения имели изолированное поражение печени и один из них (7,7%) имел поражение регионарных л/у в воротах печени. Во всех случаях отмечались множественные узловое образования в обеих долях. Вопрос о стадии заболевания остается открытым, данный факт можно расценить как IV стадию или же мультицентричный рост. Согласно данным литературы в большинстве случаев отмечается первичное множественное узловое поражение печени, однако в виду редкости патологии данное утверждение не может быть достоверным фактом.

Вся группа пациентов представлена высококодифференцированной формой НЭН.

На момент обращения наиболее распространенным симптомом была боль в правом подреберье и отмечалась у 7 пациентов (53,9%), симптомы общей интоксикации присутствовали в 12 случаях (92,4%), желтуха отмечалась только в 1 случае (7,7%) и в 15,4% (2 случая) все симптомы отсутствовали, а опухолевое поражение печени было случайной находкой.

У 4-х пациентов (30,8%) отмечалось наличие одного наибольшего опухолевого узла в правой доле печени на фоне множественных мелких очагов. Размер варьировал от 6 до 13 см (в среднем 9 см), а индекс пролиферации у этих больных варьировал от 2 до 15%.

Повышение специфических биохимических маркеров крови (Серотонина и Хромогранина А) в 61,1% и сопровождалось проявлениями карциноидного синдрома (приливы, диарея и тахикардия). Уровень Серотонина варьировал от 220 до 948 нг/мл и уровень Хромогранина А варьировал от 101 до 2119 нг/мл, а также в одном случае отмечалось повышение 5-ГИУК в суточной моче до 540 мкмоль/сут.

Клинический случай. В исследование вошел один пациент с НЭО желчного пузыря, больше случаев выявлено не было. Пациентка, 68 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» после выполненного хирургического вмешательства в объеме: лапароскопическая холецистэктомия в связи с желче-каменной болезнью. При плановом гистологическом исследовании выявлена опухоль желчного пузыря: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль.

Среди клинических проявлений до начала лечения был болевой синдром в правом подреберье.

Через 1 месяц после хирургического вмешательства выявлен локальный рецидив в ложе желчного пузыря и единичные метастазы в печень. Проведено радикальное хирургическое лечение, размер наибольшего опухолевого узла составил 3,5 см. Адъювантную терапию пациентка не получала в связи с сопутствующим заболеванием. Прогрессирование заболевания наступило через 2 года в виде множественных метастазов в печень, общая продолжительность составила 31,4 месяца.

3.1.9 Метастазы нейроэндокринных новообразований без ВПО

За период 2000-2018 гг. зарегистрировано 17 случаев метастатических НЭН без ВПО. В исследование были включены пациенты с мультифокальным поражением костей и/или внутренних органов новообразованиями с «нулевым» иммунофенотипом (отсутствие экспрессии органоспецифичных маркеров), за весь период наблюдения, у которых не была выявлена первичная опухоль.

Наибольшая группа представлена метастазами НЭО - 15 случаев (88,5%), 2 (11,8%) случая соответствовали метастазам ККНЭР. Средний возраст пациентов

составил 56,2 года (от 38 до 75 лет, медиана - 54 года), среди них 11 (64,9%) женщин и 6 (35,4%) мужчин.

Среди всех гистологических форм наиболее частой локализаций метастазов была печень в 58,5% случаев; в забрюшинных лимфатических узлах в 29,4%; в костях, периферических лимфатических узлах, лимфоузлах средостения, большом сальнике и легких в 11,8%; канцероматоз брюшины так же отмечался в 11,8% случаев (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Локализация метастазов у больных с метастазами НЭН без выявленного первичного очага

Среди клинических симптомов наиболее частым проявлением был болевой синдром и наблюдался у 7 пациентов (41,2%), симптомы общей интоксикации присутствовали у 4 пациентов (23,5%) и в одном случае пациент самостоятельно определял опухолевое образование в животе (5,9%). Карциноидный синдром, на момент обращения, наблюдался у 9 пациентов (52,9%). Наиболее частым проявлением карциноидного синдрома были приливы у 6-х пациентов (66,7%), диарея наблюдалась у троих (33,3%), а также в отдельных случаях отмечалась тахикардия, гиперемия лица, потливость и гипертермия. Повышение

специфических биохимических маркеров в сыворотке крови наблюдалось у 9 пациентов (52,9%). Повышение уровня хромогранина А отмечено в 7 случаях (41,2%), варьировал от 140 до 6470 нг/мл (медиана 2267 нг/мл); повышение серотонина отмечено в 8 случаях (47%), варьировал от 501 до 5354,7 нг/мл (медиана 1532 нг/мл). Повышение одновременно двух маркеров отмечено у 7 пациентов. Повышение 5-ГИУК в суточной моче у 6 пациентов (35,3%). В 40,6% (7 случаев) метастатическое поражение в одном органе, в 52,2% (9 случаев) отмечалось поражение двух органов, и в одном случае (7,2%) отмечалась поражение более двух органов.

3.2 Диагностика НЭН редких локализаций

В данном исследовании всем пациентам проводились рутинные методы диагностики согласно локализации первичного очага, клинической картины и биологических свойств опухоли. С целью оценки распространённости опухолевого процесса использовались лучевые методы диагностики: УЗИ, КТ и МРТ с внутривенным контрастированием, однако рентгенологическая картина, принципиально отличающая НЭН от других злокачественных новообразований отсутствовала. Также применялись специфические методы диагностики: радиоизотопное исследование с использованием аналогов соматостатина изотопа индия (^{111}In -октреотид) и ПЭТ-КТ с ^{68}Ga DOTA-октреотид при распространенных стадиях заболевания НЭО. Чувствительность данных методов составила порядка 90,8%.

Среди лабораторных методов обследования при функционирующих опухолях были информативны специфические биохимические маркеры (Серотонин и Хромогранин А в сыворотке крови и 5-ГИУК в моче), при этом опухолевые маркеры, характерные другим ЗНО тех же локализаций, такие как СА125, АФП, СА 19.9, СА 15.3 и другие – не имели диагностически значимых отклонений.

Также всем пациентам было выполнено комплексное обследование для исключения метастазов из первичного очага наиболее распространенных локализаций НЭН (из органов ЖКТ и бронхо-лёгочной системы). В группе

пациентов с НЭН печени все пациенты обследованы в полном объеме, включая рентгенологическое исследование легких и эндоскопическое исследование ЖКТ и за весь период наблюдения первичный очаг другой локализации не выявлен.

Самым информативным методом исследования является морфологическое с последующей иммуногистохимией и использованием палетки нейроэндокринных маркеров, включая органоспецифичные. С учетом отсутствия органоспецифичных маркеров для НЭН редких локализаций, то после подтверждения НЭ природы опухоли необходимо проведение рутинных методов диагностики для исключения других первичных НЭН, а также мероприятия, направленные на выявления первичного очага при метастазах без ВПО.

3.3 Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика НЭН редких локализаций

Морфологическое строение всех групп НЭН, вошедших в исследование, аналогично НЭН других локализаций и не имеет различий и особенностей строения в зависимости от локализации. При иммуногистохимическом исследовании все опухоли экспрессировали не менее двух нейроэндокринных маркеров. Во всех случаях экспрессия отдельных органоспецифичных маркеров и/или их комбинаций не была выявлена. Наиболее чувствительными маркерами нейроэндокринной дифференцировки являлись хромогранин А и синаптофизин, экспрессировавшиеся в 40,0%-100% случаев и 56,8%-100% случаев соответственно, а CD56 - 25,0%-50,0%.

Наиболее распространенная морфологическая группа среди всех НЭН редких локализаций представлена высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями 54 случая (58,5%), ККНЭР представлен 9 случаями (9,8%), МКР- 20 (21,8%) и диморфные формы рака – 9 (9,8%).

При НЭН почки индекс пролиферации НЭО почки варьировал от 2% до 15%. При этом прослеживалась связи индекса пролиферации и стадии основного заболевания, более распространенная стадия имела более высокий индекс Ki67. Среди низкодифференцированных форм при МКР у пациента с IV стадией

заболевания Ki67- 60%, а первичная опухоль достигала 21 см. При ККНЭР Ki67 – 50%, размер опухолевого узла 8 см.

Во всех случаях *НЭН предстательной железы* отсутствовала экспрессия PSA, что соответствует данным мировой литературы. AR были позитивны в лишь 33,2%. Индекс пролиферации МКР (Рисунок №6-А,Б) варьировал от 70% до 90%, ККНЭР – 95%.

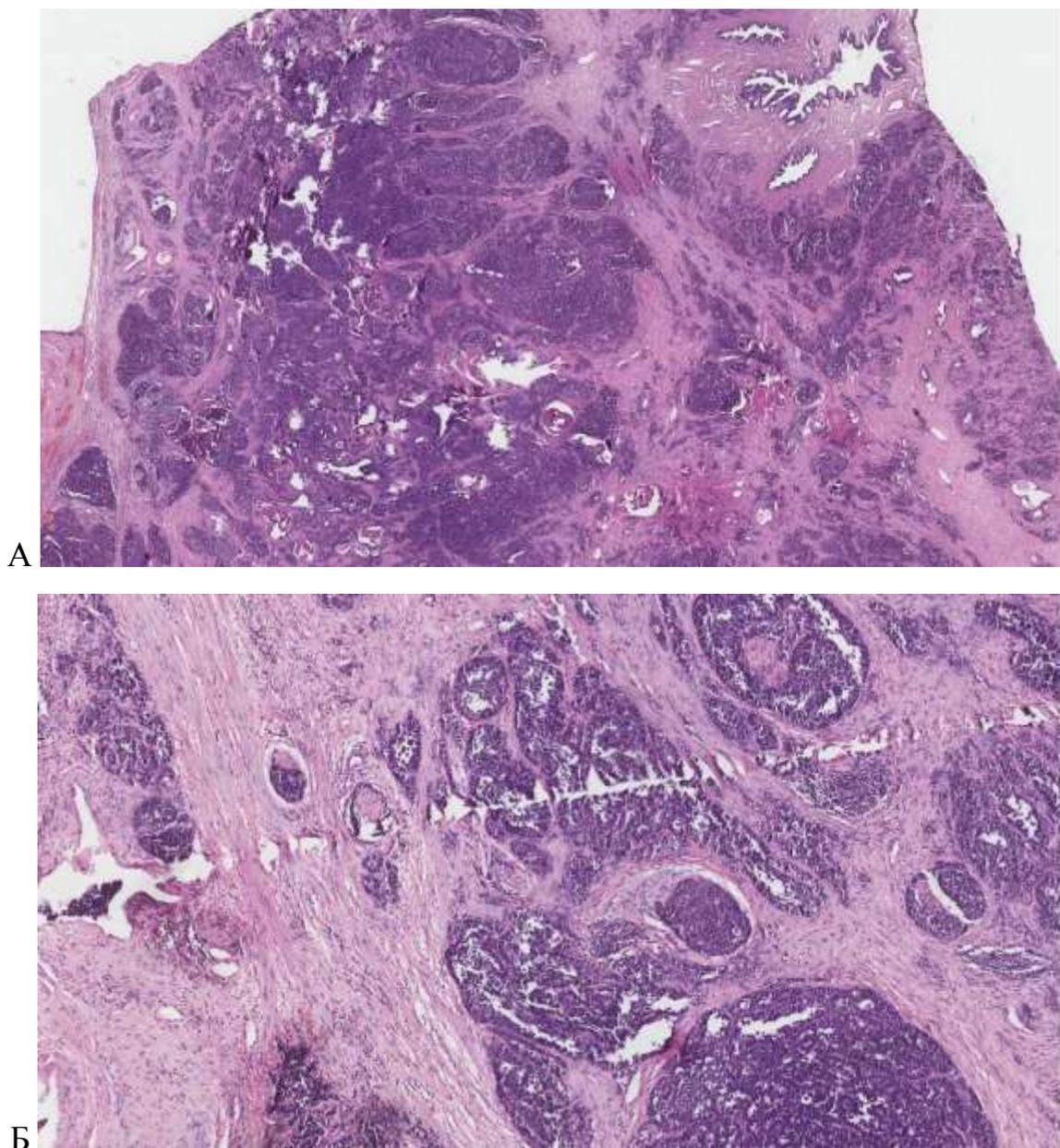
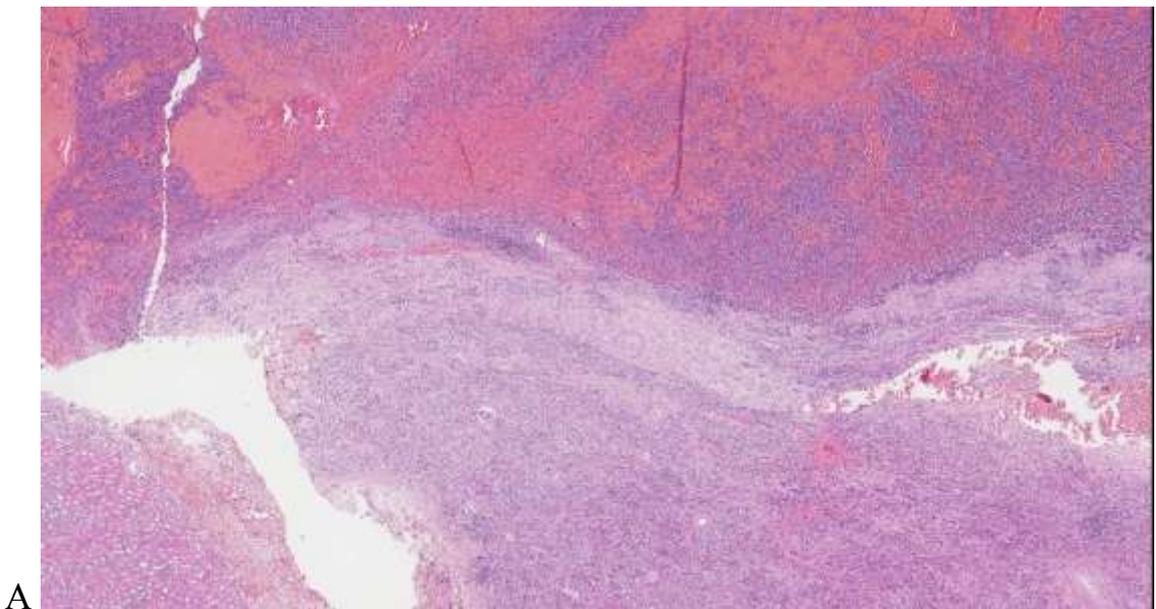
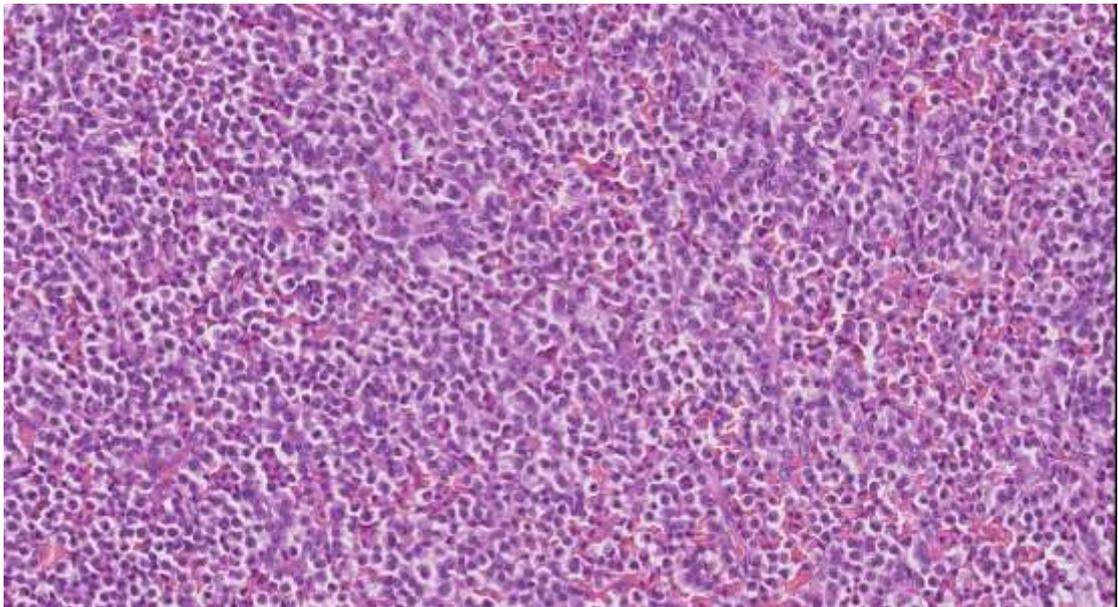


Рисунок 6 – Морфологическое строение МКР предстательной железы. А – Ткань предстательной железы на 60-65% замещена разрастаниями мелкоклеточного рака, формирующего сливающиеся между собой солидные участки, без распространения на стенку уретры (правая верхняя часть снимка).

Гематоксилин-эозин, увеличение $\times 10$. Б – Независимо от первичной локализации мелкоклеточный рак всегда демонстрирует обширную сосудистую (левая часть снимка) и периневральную (центральная часть снимка) инвазию. Гематоксилин-эозин, увеличение $\times 50$.

Большая часть группы пациентов с НЭН молочной железы была представлена НЭО (Рисунок 7А,Б). В большинстве НЭН отмечалась экспрессия ER (75,0%) и PR (50,0%), гиперэкспрессия Her/2-neu отсутствовала во всех случаях. Индекс Ki-67 варьировал от 1 до 50%. Никакой зависимости от размера первичной опухоли, стадии заболевания и индекса пролиферации не выявлено. В единственном зафиксированном случае рака молочной железы с нейроэндокринной дифференцировкой при патоморфологическом и иммуногистохимическом исследовании в материале отмечались фрагменты ткани молочной железы с разрастаниями инфильтративного рака неспецифического типа G2 с наличием раковых эмболов в просвете лимфатических сосудов. Большинство опухолевых клеток экспрессировало синаптофизин, PanCK, GCDFP-15, что подтверждает гистологический диагноз. Реакции на хромогранин А в клетках опухоли отрицательные. Индекс пролиферации Ki67 равен 16%.





Б

Рисунок 7 – Морфологическое строение НЭО молочной железы. А – В паренхиме почки экспансивно растущий узел метастаза НЭО молочной железы солидного строения (верхняя половина снимка) с множественными кровоизлияниями. Гематоксилин-эозин, увеличение $\times 20$. Б – Клетки НЭО демонстрируют типичный ядерный мономорфизм и формируют бесструктурные солидные поля с обильной сетью тонкостенных сосудов капиллярного типа. Гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$.

В группе *НЭН яичников* экспрессия ER и PR в клетках НЭО (Рисунок 8 А,Б) отсутствовала во всех случаях. Индекс пролиферации НЭО варьировал от 1% до 17%, как и при НЭН почки отмечалась тенденция более высокого индекса пролиферации при распространенных стадиях заболевания. При МКР (Рисунок 9) все пациенты имели распространённые стадии заболевания и индекс пролиферации варьировал от 40% до 85% (медиана 65%).

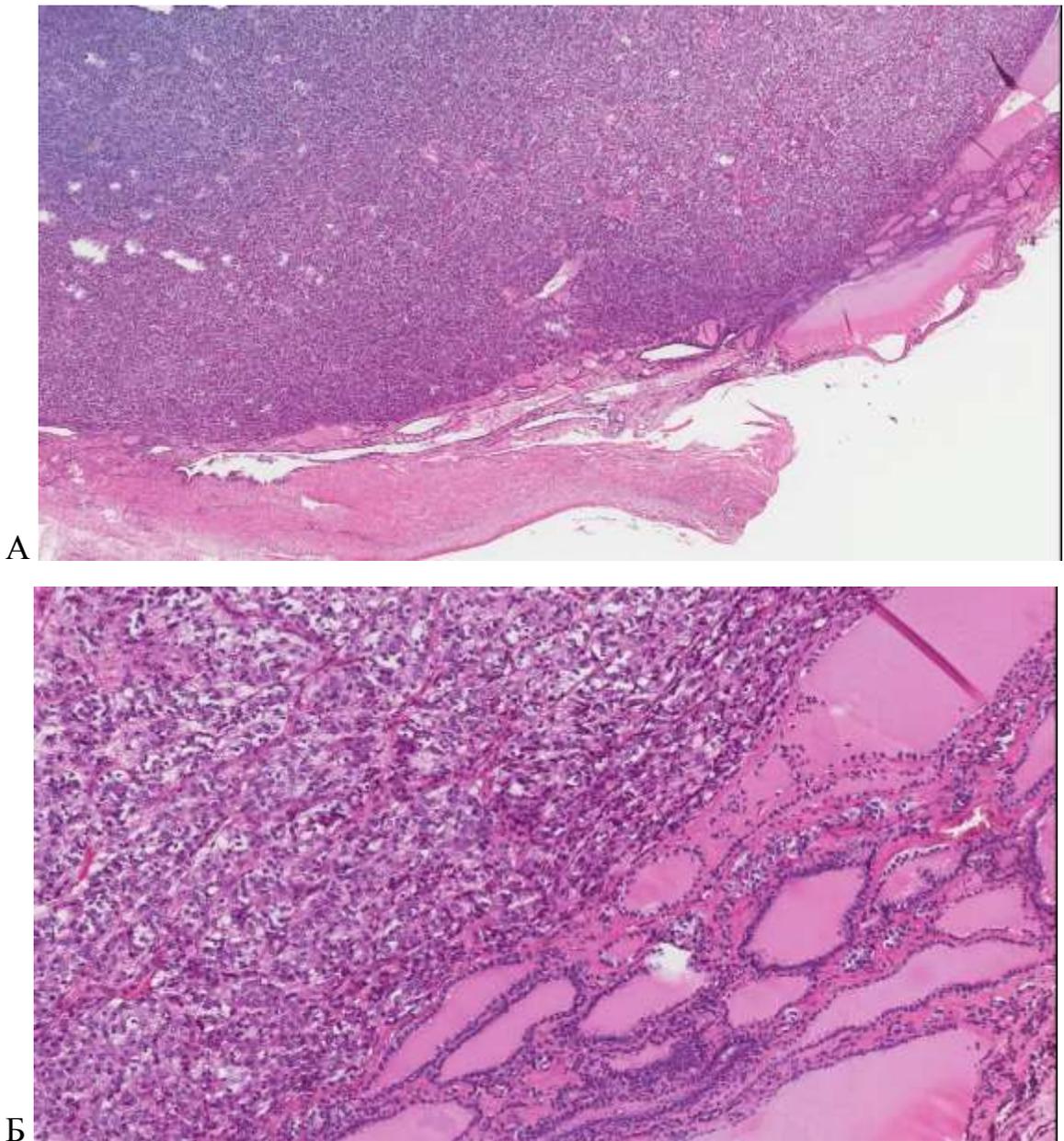


Рисунок 8 – Морфологическое строение НЭО яичников. А – на малом увеличении хорошо виден экспансивно растущий узел нейроэндокринной опухоли, по периферии которого расположены сдавленные фолликулы разного размера (правая и нижняя часть снимка), придатки кожи (не показаны) и склерозированная строма яичника – струмальный карциноид, развившийся в зрелой тератоме яичника. Гематоксилин-эозин, увеличение $\times 20$. Б – на среднем увеличении видна граница между узлом нейроэндокринной опухоли гнездно-солидного строения (слева) и тиреоидными фолликулами зрелой тератомы (справа). Гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$.

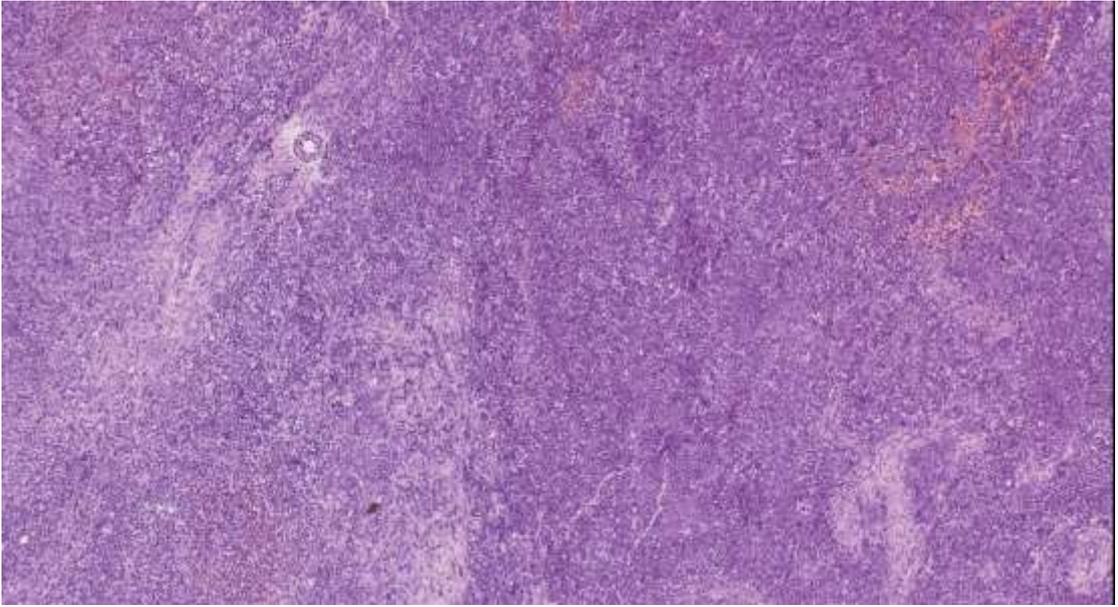
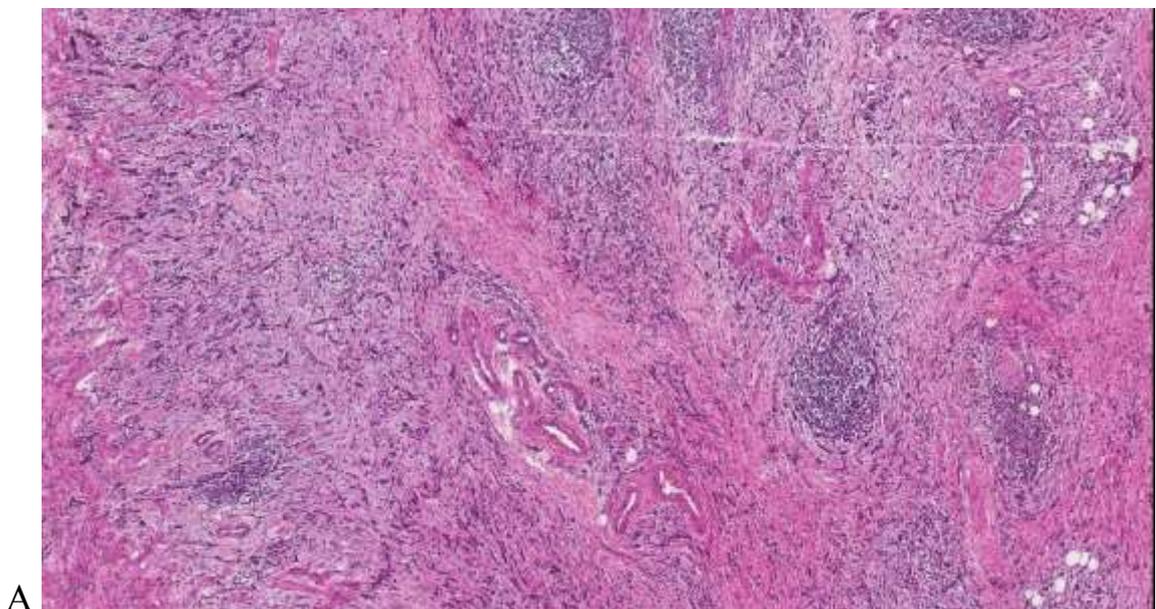


Рисунок 9 – Морфологическое строение МКР яичников. Ткань яичника субтотально замещена солидными полями первичного мелкоклеточного рака с микроскопическими очагами кровоизлияний (правая верхняя часть снимка). Гематоксилин-эозин, увеличение x50

Индекс Ki-67 *НЭО шейки матки* (Рисунок 10 А,Б) варьировал в пределах 10-12% у пациентов с I и III стадиями заболевания и размером опухолевого узла от 2 мм до 2,0 см, МКНЭР – в пределах 50-80%, при ККНЭР от 50%-90%, в нейроэндокринном компоненте (ККНЭР) смешанного НЭН индекс пролиферации составлял 99%, в смешанном мелкоклеточном раке - крупноклеточном НЭР – 80%.



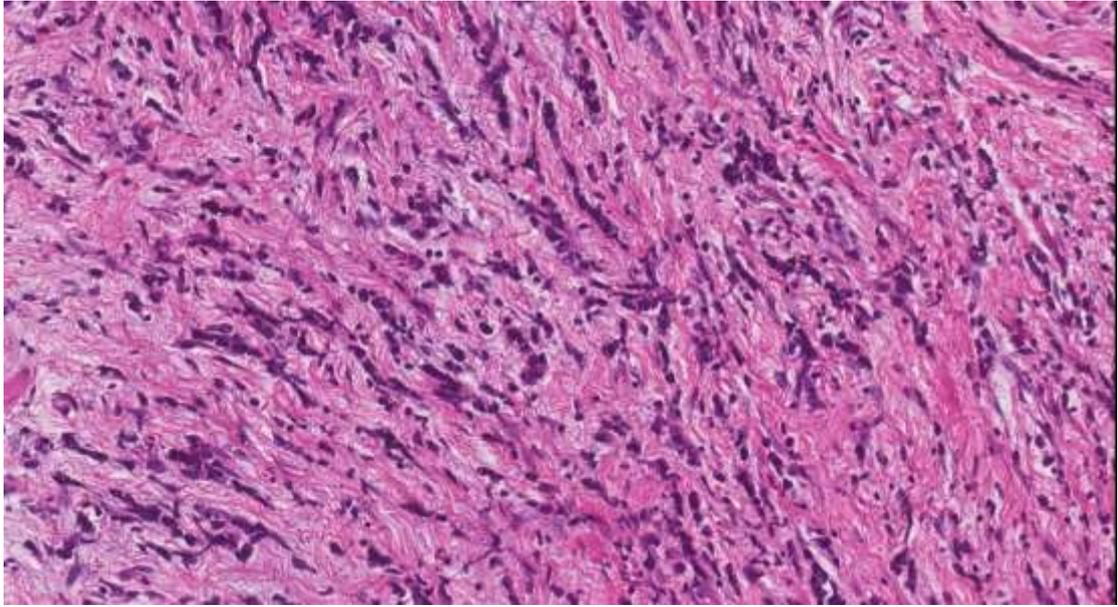


Рисунок 10 – Морфологическое строение НЭО шейки матки. А – строма шейки матки инфильтрирована множественными мелкими трабекулярными комплексами нейроэндокринной опухоли, распространяющимися в окружающую жировую клетчатку. Гематоксилин-эозин, увеличение x40. Б – комплексы НЭО с типичными цитоморфологическими признаками высокой дифференцировки, подчеркнутым мономорфизмом ядер и слабой атипией. Гематоксилин-эозин, увеличение x200.

В группе НЭН эндометрия индекс пролиферации НЭО составлял 7-9%, МКР (Рисунок 11) – 55-70%, при смешанной форме 12% (нейроэндокринный компонент). Экспрессия ER отмечалась только в 20% НЭН эндометрия.

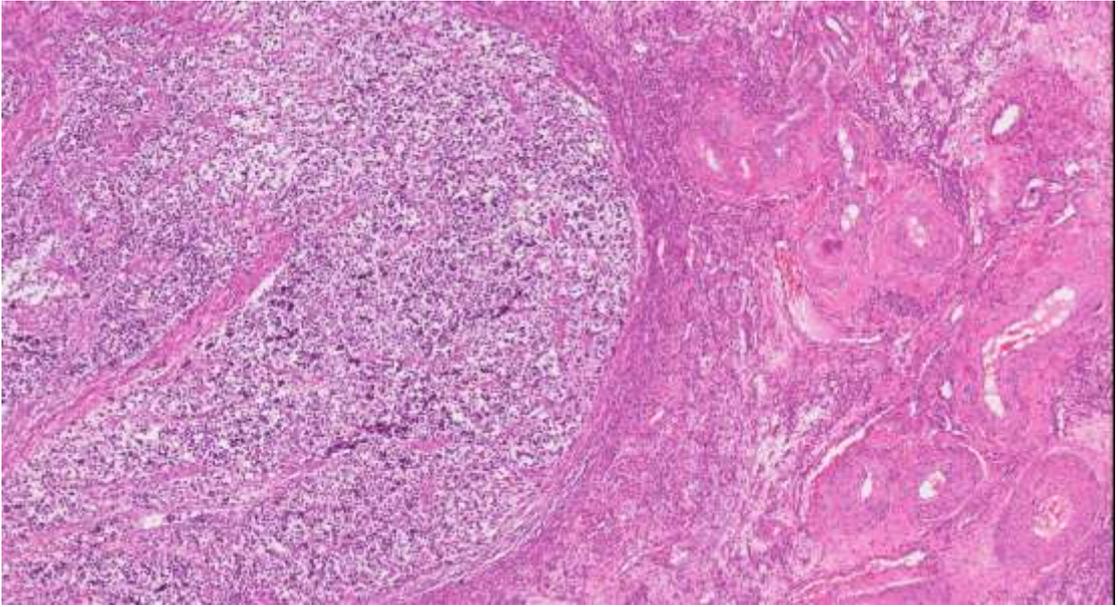
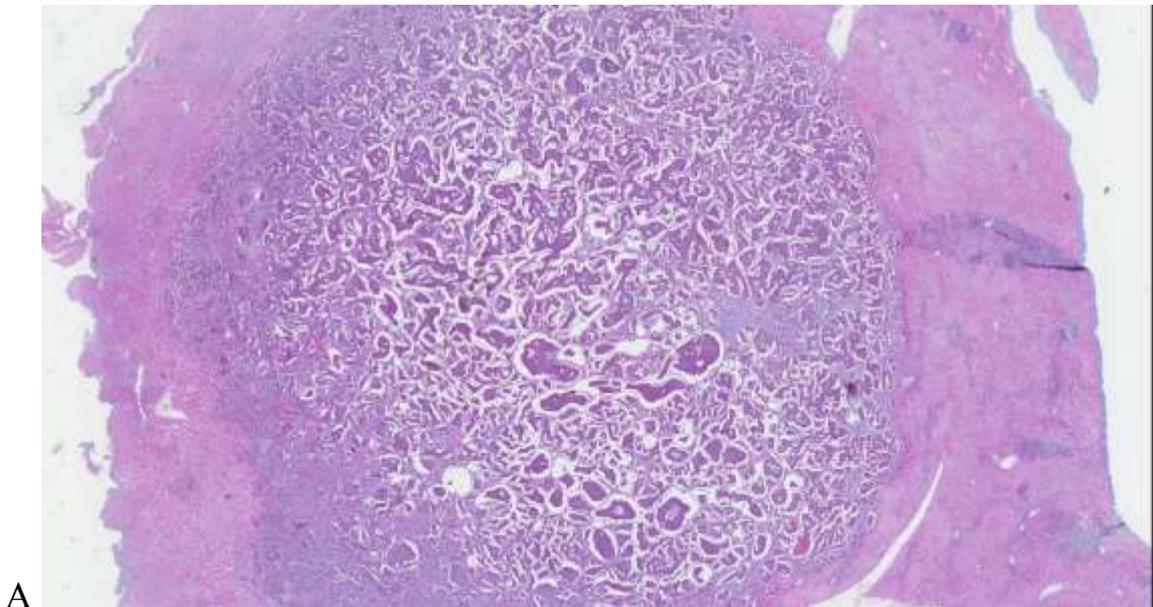
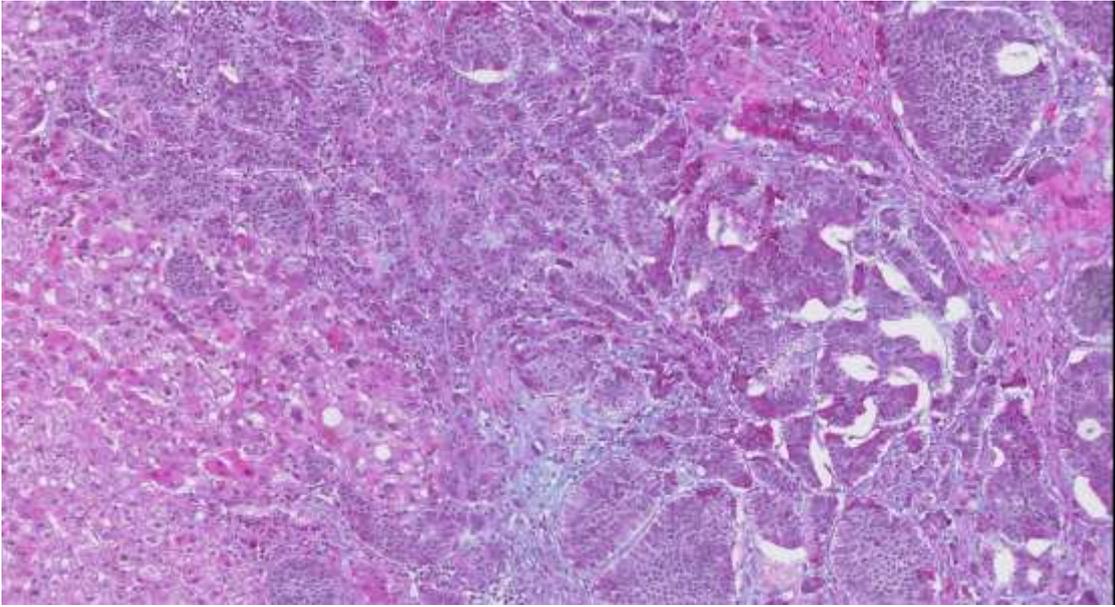


Рисунок 11 – Первичный мелкоклеточный рак эндометрия (слева) с обширной инвазией в миометрий (справа). Гематоксилин-эозин, увеличение x50

Все *НЭН печени* представлены НЭО (Рисунок 12А,Б), индекс пролиферации которых варьировал от 2% до 15%. НЭО G1 представлено 5 случаями (38,4%), G2-8 случаев (61,6%). Ни в одном из случаев не было выявлено экспрессии органоспецифичных маркеров (ISL1, PDX-1, PAX-8, Cdx2, Cadherin-17, TTF-1).





Б

Рисунок 12 – Морфологическое строение НЭО печени. А– в печени узел высокодифференцированного нейроэндокринного новообразования (НЭО), представленного разнокалиберными гнездными структурами, без очагов некроза. Гематоксилин-эозин, увеличение $\times 10$. Б – комплексы НЭО демонстрируют типичные цитоморфологические признаки нейроэндокринной дифференцировки, мономорфные ядра и слабую атипию. В левой части снимка на границе с паренхимой печени хорошо заметен инвазивный рост опухоли. Гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$.

В группе пациентов с метастазами НЭО без выявленного первичного очага индекс пролиферации НЭО варьировал от 1% до 40% (наибольшая группа вошедшая в исследование), индекс Ki-67 метастазов МКР был равен 40% и 75%. При метастазах НЭО с поражением одного органа Ki-67 варьировал от 1% до 18% (медиана 12%), при поражении минимум двух органов Ki-67 варьировал от 2% до 40% (медиана 20%) (Таблица 4).

Таблица 4 – Величина индекса пролиферации (индекс Ki-67) НЭН различных анатомических локализаций и морфологических форм.

Локализация	НЭО	МКР	ККНЭР	Смешанные формы (нейроэндокринный компонент)
Почка	2-15%	60%	50%	-
Мочевой пузырь	-	70-85%	-	-
Предстательная железа	-	70-90%	95%	-
Молочная железа	1-50%	-	-	16%
Яичник	1-10%	40-85%	-	-
Шейка матки	10-12%	50-80%	50-90%	80-99%
Эндометрий	7-9%	55-70%	-	12%
Печень	2-15%	-	-	-
Метастазы без ВПО	1-40%	40-75%	-	-

3.4. Лечение и факторы прогноза НЭН редких локализаций

3.4.1 Нейроэндокринные новообразования почки

Лечение. Вне зависимости от стадии заболевания, на первом этапе 8 пациентам (88,9%) выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме нефрэктомии или резекции почки с регионарной лимфодессекцией. В одном случае выполнена циторедуктивная операция с резекцией более 70% от общей опухолевой массы. Комбинированное лечение проведено одному пациенту (11,1%).

6 пациентам (66,6%) с НЭО I и II стадиями заболевания, проведено только радикальное хирургическое лечение. Пациенту с III стадией проведено комбинированное лечение (радикальное хирургическое лечение в объеме

нефрэктомии с регионарной лимфодессекцией и адьювантной химиотерапией препаратами платины в сочетании с Этопозидом).

Пациенту с МКР, IV стадией заболевания, размером опухолевого узла 21 см, на первом этапе проведена циторедуктивная операция. В последующем проведено 6 курсов паллиативной химиотерапии с использованием Винкристина, препаратов платины и Доксорубицина. С учетом недостаточного ответа проведено еще 2 курса химиотерапии с использованием Цисплатина и Этопозидом, далее пациент длительное время получал Сутент.

Заключение. По итогам проведенного исследования проанализированы истории болезней пациентов с НЭО почки.

Пациенты с I стадией заболевания, период наблюдения составлял от 1,5 до 13 лет. Уровень Ki67 равен 2-3%, размер опухолевого узла варьировал от 4 до 6 см. У одного из пациентов прогрессирование наступило спустя 13 лет, в виде появления рецидивной опухоли и отдаленных метастазов. Двое других пациентов на момент последнего контроля были живы без признаков рецидива заболевания (1,5 года и 7,5 лет).

У пациентов со II стадией заболевания выживаемость до прогрессирования в среднем составила 23,4 месяцев (11,8 и 35 месяцев соответственно), при этом Ki67 составил 2% и 8% соответственно. Размер опухолевого узла в обоих случаях - 10см. У пациента с уровнем Ki67=8% имелся один пораженный регионарный лимфатический узел, через 9,5 лет пациент умер от прогрессирования заболевания. Другой пациент с уровнем Ki67=2% жив спустя 14 лет с локальным рецидивом и метастазом.

У пациента с III стадией заболевания, получившего комбинированное лечение (хирургическое и адьювантную химиотерапию), уровень Ki67=15%, размер опухолевого узла 12 см, прогрессирование наступило через 22,4 мес. На момент последнего контроля жив, период наблюдения 10 лет (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели выживаемости у больных высокодифференцированными НЭ опухолями (I-III стадиями).

Стадия	Ki67	Период до прогрессирования	Период наблюдения	Лечение	Статус
I	2%	158 мес	159 мес (>13лет)	ОП	жив
I	3%	-	90,1 мес(7,5 лет)	ОП	Жив
I	2%	-	17,8 мес	ОП	Жив
II	8%	11,8 мес	114 мес(9,5 лет)	ОП	Умер
II	2%	35 мес	168,8 мес(14 лет)	ОП	Жив
III	15%	22,4 мес	121,2 мес (10лет)	ОП+ХТ	Жив

У пациента с мелкоклеточной НЭН почки и IV стадией заболевания при сроке наблюдения 56,2 месяцев- без признаков прогрессирования заболевания

Локальный рецидив диагностирован у 3 пациентов (33,2%) , а метастазы преимущественно локализовались в печени у 4 пациентов (49,8%), также отмечалось метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов, лимфоузлов средостения и мягких тканей.

Наиболее частыми клиническими проявлениями на фоне прогрессирования являлись симптомы общей интоксикации, а также проявления карциноидного синдрома (49,8%) у пациентов с высокодифференцированными НЭН. Основным методом лечения больных при прогрессировании заболевания было: проведение паллиативной химиотерапии с использованием препаратов платины и аналогов Соматостатина.

Общая выживаемость пациентов с НЭО почки и III стадией заболевания и более высоким индексом пролиферации, при проведении комбинированного лечения (радикальное хирургическое и адъювантная химиотерапия) сопоставима с показателями выживаемости у пациентов с I и II стадиями, получившие только хирургическое лечение. Таким образом можно предположить, что проведение комбинированных методов лечения пациентов с более ранними стадиями может улучшить показатели общей выживаемости при НЭО почки

Среди высокодифференцированных НЭ опухолей почки с уровнем Ki67 – 2% общая выживаемость превысила 13-ти летний порог, а при Ki67 от 8 до 15% общая выживаемость была не менее 9 лет.

У низкодифференцированных форм НЭН с уровнем Ki67 37-60% средняя продолжительность жизни составляла от 24 до 56,2 мес.

3.4.2 Нейроэндокринные опухоли предстательной железы

Лечение. В данное исследование вошло 3 пациента и один из них получил специальное лечение. Пациенту с III стадией заболевания на первом этапе выполнено радикальное хирургическое лечение (радикальная простатэктомия). Размер опухолевого узла составил 2,3 см и в 5 регионарных лимфатических узлах отмечались метастазы мелкоклеточного НЭ рака предстательной железы, индекс пролиферации Ki67 составил 85%. В адьювантном режиме пациенту проведена химиолучевая терапия на ложе удаленной опухоли и регионарные зоны (СОД = 40 Гр) совместно с препаратами платины.

Двое пациентов с IV стадией заболевания получали симптоматическое лечение.

Заключение. В данном исследовании проанализированы истории болезней трех клинических случаев мелкоклеточного НЭ рака предстательной железы. Данная форма заболевания имеет крайне агрессивное течение. Период наблюдения пациентов с IV стадией заболевания составил не более 3,5 месяцев до смерти от прогрессирования основного заболевания.

У пациента с III стадией заболевания, после проведенного комплексного лечения с полным ответом, прогрессирование наступило через 7 месяцев (метастазы в кости и изолированный метастаз в желудок). Общая продолжительность жизни не превысила 12 месяцев, пациент умер от прогрессирования заболевания.

В виду редкости патологии и малого количества пациентов, алгоритм лечения и диагностики не изучен, что является актуальным вопросом и представляет особый интерес в настоящее время.

3.4.3 Нейроэндокринные новообразования молочной железы

Лечение. Все пациентки (9 случаев) получали комбинированное или комплексное лечение, согласно клиническим и морфологическим свойствам опухолей.

Вне зависимости от стадии и морфологической формы 8 пациенткам (88,9%) проведено радикальное хирургическое лечение. Среди них 6 пациенток с I и III стадиями заболевания (66,7%), одна пациентка (11,1%) с IV стадией заболевания. Радикальная мастэктомия или резекции молочной железы с регионарной лимфодиссекцией выполнена 7 пациенткам (77,7%) и одной пациентке (11,1%) выполнена циторедуктивная операция с резекцией более 70% от общей опухолевой массы. Не проводилось хирургическое лечение только одной пациентке (11,1%) с диссеминированной формой заболевания (множественные метастазы в кости и регионарные лимфатические узлы).

Пациенты с I стадией заболевания (22,2%) получали схемы адъювантного лечения с учетом свойств опухоли. Одной пациентке с индексом пролиферации Ki67-1%, отсутствием ER и PR (при ИГХ-исследовании), размером опухолевого узла 0,8см и повышением уровня серотонина в сыворотке крови (1224,8 нг/мл) при отсутствии карциноидного синдрома- в адъювантном режиме проведена биотерапия аналогами Соматостатина. Второй пациентке с индексом пролиферации Ki67-50%, размером опухолевого узла 1,8 см, положительными ER и PR, отсутствием карциноидного синдрома и повышения специфических биохимических маркеров в сыворотке крови -в адъювантном режиме проведен исключительно гормонотерапия (Таблица 6).

Таблица 6 – Тактика лечения пациенток с I стадией НЭН молочной железы

Размер опухолевого узла	Ki67 %	ER и PR	↑НЭ маркеров в сыворотке	Адъювантная терапия
0,8	1%	-	+	Аналоги Соматостатина
1,8	50%	+	+	ГТ

Пациенткам с III стадией заболевания (44,4%) проводилось комбинированное и комплексное лечения в различных режимах.

Неoadьювантное лечение проведено одной пациентке (25%), адьювантное – 2 пациенткам (50%) а сочетание неoadьювантного и адьювантного лечения было у одной пациентки (25%). Дистанционная лучевая терапия на зону послеоперационного рубца и регионарные зоны была проведена 2 пациенткам (50%). В 75% (3 пациенткам) химиотерапия была проведена по схеме: Доксорубин и Циклофосфамид и одной пациентке (25%) проведена химиотерапия по схеме: Доксурубицин и Паклитаксел (Таблица 7).

Таблица 7 – Тактика лечения пациентов с III стадией НЭО молочной железы

Размер опухолевого узла	Количество пораженных л/у	Ki67 %	ER и PR	↑НЭ маркеров в сыворотке	Неoadьювантная терапия	Адьювантная терапия	ГТ	ЛТ
3,0	1	20%	+	отриц	АС		+	
4,0	4	10%	+	+	АС	Кселода+ интерферон	+	
2,5	4	16%	+	отриц	-	АС	+	+
5,5	4	40%	+	отриц	-	АТ	+	+

В данной группе у одной пациентки отмечалось повышение уровня серотонина в сыворотке крови до 718 нг/мл, в связи с чем в адьювантном режиме пациентке проведена иммунотерапия альфа-интерфероном.

Все пациентки в 100%, при ИГХ-исследовании, имели экспрессию ER и PR и в адьювантном режиме получали гормонотерапию.

Пациенты с IV стадией заболевания (3 пациентки, 33,3%) так же получали лечение в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса, клинических проявлений и морфологических особенностей (Таблица 8). Одна пациентка имела изолированный метастаз в паренхиму почки (размер первичного

очага равен 1,5 см, а метастатического - 8 см), индекс пролиферации Ki67 -10%, отсутствовала экспрессия ER и PR, метастазы в регионарных лимфоузлах не выявлены, отсутствие карциноидного синдрома и незначительное повышение уровня хромогранина А в сыворотке крови (до 160 нг/мл). На первом этапе пациентке выполнена радикальная мастэктомия, отсрочено нефрэктомия, в последующем проведена адъювантная химиотерапия с использованием таксанов и препаратов платины (6 курсов).

Другая пациентка имела метастатическое поражение подмышечных лимфоузлов и единичные метастазы в кости, размер первичного очага 2,2 см, при гистологическом исследовании метастазы в 5 лимфатических узлах, карциноидный синдром отсутствовал при повышении уровня серотонина в сыворотке крови (до 408,2 нг/мл), индекс пролиферации Ki67-17%, присутствовала экспрессия ER и отсутствовала PR. На первом этапе в неoadъювантном режиме проведена гормонотерапия (лечебный патоморфоз I степени), в дальнейшем радикальная мастэктомия. В адъювантном режиме проведена химиотерапия с использованием таксанов и препаратов платины (6 курсов), дистанционная лучевая терапия на область послеоперационного рубца и регионарные зоны с последующей гормонотерапией.

Третьей пациентке с наличием множественных метастазов в кости и в регионарных лимфатических узлах, размером первичного опухолевого узла 2,2см, отсутствием карциноидного синдрома и биохимических специфических маркеров в сыворотке крови, индексом пролиферации Ki67- 25%, наличием экспрессии ER и PR, проведена паллиативная операция химиотерапия с использованием таксанов и препаратов платины (6 курсов) с последующей гормонотерапией.

Таблица 8 – Тактика лечения пациентов с IV стадией НЭН молочной железы.

Размер опухолевого узла	Ki67 %	ER/PR	↑НЭ маркеров в сыворотке	Лечение	Схема ХТ
1,5	10%	-/-	+	ОП+ХТ	ТС
2,2	17%	+/-	+	ГТ+ОП+ЛТ+ХТ+ГТ	ТС
2,2	25%	+/+	отриц	ХТ+ГТ	ТС

Заключение. Пациентки с I стадией заболевания (22,2%, 2 пациентки) имели период наблюдения 3 и 4 года. Индекс пролиферации Ki67 был равен 1% (ER и PR негативная) и 50% (ER и PR позитивная), размеры опухолевого узла были равны 0,8 и 1,8 см соответственно. Обе пациентки за весь период наблюдения без признаков прогрессирования заболевания.

Пациентки с III стадией заболевания (44,4%, 4 пациентки), имели период наблюдения от 2 до 8 лет (одна пациентка выбыла из-под наблюдения после проведенного лечения). Индекс пролиферации Ki67 варьировал от 10 до 40%, экспрессия ER и PR отмечалась у всех пациенток, размер опухолевого узла варьировал от 2,2 до 5,5 см, количество лимфоузлов с метастазами рака варьировало от 1 до 4. За трех летний период наблюдения у пациентки, с уровнем индекса пролиферации Ki67 – 10%, прогрессирование наступило спустя 21,7 месяцев. На момент последнего контроля поле проведенного радикального хирургического лечения, биотерапии и иммунотерапии прогрессирования – жива без признаков заболевания. У пациента, с уровнем индекса пролиферации Ki67 – 16%, за весь период наблюдения (23 месяца)- без признаков прогрессирования заболевания. И пациент, с уровнем индекса пролиферации Ki67 – 40%, в течение 8 лет без признаков прогрессирования.

Пациентки с IV стадией заболевания (33,3%, 3 пациентки) имели период наблюдения от 2 до 5 лет. Индекс пролиферации Ki67 варьировал от 10 до 25%, а размер опухолевого узла от 1,5 до 2,2. За пяти летний период наблюдения у

пациентки с индексом пролиферации Ki67 –10%, ER и PR негативная, размером узла 1,5 см, метастазом в почку (8 см) и полным ответом на проведенное лечение, прогрессирование наступило через 13,3 месяца. После проведенного радикального хирургического лечения прогрессирования, на дату последнего контроля пациентка жива без признаков заболевания. У пациентки с индексом пролиферации Ki67 –17%, наличием экспрессии ER, размером опухолевого узла 2,2 см, метастазами в костях, прогрессирование наступило через 2 года, а смерть на фоне прогрессирования наступила через 3,5 года. Пациентка с индексом пролиферации Ki67 –25%, ER и PR позитивная, размером опухолевого узла 2,2 см за период наблюдения 2 года- без признаков прогрессирования.

Прогрессирование основного заболевания отмечено у 3 пациенток (33,3%). Метастазы локализовались в яичнике, костном мозге и периферических лимфатических узлах. Карциноидный синдром при прогрессировании заболевания был отмечен у одного пациента (11,1%). На фоне прогрессирования только у пациентки с метастатическим поражением костного мозга отмечалась пацитопения в анализах крови, в двух остальных случаях метастазы диагностированы при скрининговом обследовании.

Таким образом, по результатам исследования, наилучшие показатели безрецидивной выживаемости имели пациенты с I стадией заболевания, при том, что индекс пролиферации варьировал от 1 до 50%.

У пациентов с III стадией заболевания отмечено, что проведение лучевой терапии в адьювантном режиме значительно улучшило отдаленные результаты, а проведение неoadьювантной терапии- наоборот не имело никакого влияния на выживаемость (Таблица 9).

Таблица 9 – Результаты исследования и показатели выживаемости с НЭО

молочной железы

Кi67 %	ER/PR	Раз-мер узла	Ста-дия	Лечение	Период до прогрессирования	Период наблюдения	Статус
1%	-/-	0,8 см	I	ОП+Биотерапия	-	36,5 мес	Без прогресс.
50 %	+/+	1,8 см	I	ОП+ГТ	-	49,2 мес	Без прогресс.
10 %	+/+	4,0 см	III	ХТ+ОП+ХТ/ИТ+ГТ	21,7 мес	38,8 мес	Без проявл. заболеваний
16 %	+/+	2,5 см	III	ОП+ХТ+ЛТ+ГТ	-	23 мес	Без прогресс.
40 %	+/+	5,5 см	III	ОП+ХТ+ЛТ+ГТ	-	96 мес	Без прогресс.
10 %	-/-	1,5 см	IV	ОП+ХТ	13,3 мес	61,9 мес	жив с метастазом
17 %	+/-	2,2 см	IV	ГТ+ОП+ЛТ+ХТ+ГТ	28,1 мес	43,6 мес	Умер с прогресс.
25 %	+/+	2,2 см	IV	ХТ+ГТ	-	24 мес	жив с метастазом

Общая 2-х летняя выживаемость НЭО молочной железы составляет 100%, 3-х летняя- 75%, 5-ти летняя –25%. 2-х летняя безрецидивная выживаемость — 62,5%.

3.4.4 Нейроэндокринные новообразования яичников

Лечение. В исследование вошло 14 случаев с НЭН яичников.

Всем пациентам с НЭО яичников и I стадией заболевания (44,4%) на первом этапе проведено радикальное хирургическое лечение. В одном случае проведена адъювантная химиотерапия (по схеме ТАС) с учетом наличия синхронного рака молочной железы, всем остальным адъювантная терапия не проводилась. Пациент со II стадией заболевания (11,1%) получил комбинированное лечение

(радикальное хирургическое лечение с адъювантной химиотерапией Доксорубицином в монорежиме.

Пациентам с IV стадией заболевания (44,4%, 4 случая) проведено комбинированное лечение с учетом клинических и морфологических особенностей. Во всех случаях выполнена циторедуктивная операция с последующей химиотерапией, а пациентам с наличием повышенных специфических маркеров НЭ маркеров в сыворотке проводилась терапия аналогами Соматостатина (Таблица 10).

Таблица 10 – Тактика лечения пациентов с НЭО яичника с IV стадией заболевания

Ki67	↑НЭ маркеров в сыворотке	метастазы	Лечение	ХТ-1	ХТ-2
10%	+	Печень	ОП+ХТ+БТ	XELOX	Кселода
9%	+	Печень Канцероматоз Бол.сальник	ОП+ХТ+БТ	XELOX	Кселода
8%	отриц	Печень	ОП+ХТ	FU+ Лейковорин	Цисплатин+ Доксорубицин, далее ИТ
10%	отриц	Печень канцероматоз	ОП+ХТ	Гемзар+ Доксорубицин	-

Пациенты с МКР легочного типа (44,4%) получали комбинированные методы лечения в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса и морфологических особенностей (Таблица 11).

Таблица 11 – Тактика лечения пациентов с мелкоклеточным раком легочного типа

Ki67	Стадия	↑НЭ мар- керов в сыворот- ке	метастазы	Лечение	ХТ-1	ХТ-2
85%	IV	Отриц	Печень + забр. л/у	ОП+ХТ	АТ	Цисплатин+ Этопозид
40%	IV	+	Печень Паховые л/у	ОП+ХТ+БТ	ТС	Цисплатин
40%	IV	отриц	Паховые л/у	ХТ	Цисплатин+ Этопозид	ТС/XELOX
90%	III	отриц	Регионарные л/у	ХТ+ОП	Цисплатин+ Этопозид	-

Пациент с III стадией заболевания получил в неоадьювантном режиме химиотерапию препаратами платины в сочетании с Этопозидом и последующей радикальной хирургической операцией.

У двух пациентов с мелкоклеточным раком и IV стадией заболевания (n=4) проведены комбинированные методы лечения, включающие проведение циторедуктивной операции и последующей химиотерапией, а в одном случае в комбинации с биотерапией (аналогами Соматостатина). У всех пациентов химиотерапия проводилась с использованием препаратов платины в сочетании с Этопозидом/таксанами в разных режимах.

В одном случае пациент получал три линии паллиативной химиотерапии (препараты платины + Этопозид, ТС, XELOX) без хирургического лечения.

Заключение. По итогам проведенного исследования проанализированы истории болезней пациентов с НЭН яичников.

Пациенты с карциноидами яичников и I стадией заболевания (n=4), получившие только радикальное хирургическое лечение, имели период наблюдения от 1 года до 14 лет (результаты лечения оценивались на 07.05.2019г). За весь период наблюдения 100% пациентов живы и не имели прогрессирования

основного заболевания. У пациентов с I стадией заболевания индекс пролиферации Ki67 варьировал от 1 до 6% и размер опухолевого узла варьировал от 5 до 6 см. Пациент со II стадией заболевания, получивший комбинированное лечение, за период наблюдения - 18 лет не имел прогрессирования основного заболевания, индекс пролиферации Ki67 -8%, размер опухолевого узла 8 см. Пациенты с IV стадией заболевания (n=4) имели период наблюдения от 7,7 до 19,6 месяцев. Все пациенты получали комбинированные методы лечения. Двое умерли от прогрессирования заболевания через 7,7 мес и 8,5 мес. Два других пациента живы с метастазом и без прогрессирования за период наблюдения 12,5 мес и 19.6 мес после окончания лечения (дата последнего контроля в апреле и январе 2019г, соответственно). Индекс пролиферации Ki67 варьировал от 9 до 17%.

При МКР легочного типа пациенты с IV стадией заболевания (n=3) имели период наблюдения от 8,1 мес до 12 мес, средняя продолжительность жизни составила 9,5 месяцев (медиана 8,3мес). Все пациенты умерли от прогрессирования заболевания. Индекс пролиферации Ki67 варьировал от 40 до 90%. Пациент с III стадией заболевания, получивший комбинированные методы лечения, индексом пролиферации Ki67- 90% и размером опухолевого узла 8 см, имел период наблюдения – 4 года. За весь период без признаков прогрессирования заболевания.

3.4.5 Нейроэндокринные новообразования шейки матки

Все пациенты, вошедшие в исследование (14 случаев), получали комбинированные методы лечения в зависимости от морфологического строения, степени распространенности опухолевого процесса и биологических особенностей опухоли.

Пациенту с высокодифференцированной НЭО шейки матки и III стадией заболевания проведено комбинированное лечение: химиотерапия в неоадьювантном режиме (препаратами платины в сочетании с FU), в дальнейшем радикальное хирургическое лечение и в адьювантном режиме химиотерапия (препараты платины и Этопозид) с последующей лучевой терапией. Пациенту с

диссеминированной формой заболевания (IV стадией) проведена системная паллиативная терапия (химиотерапия FU и митомицином в сочетании с альфа-интерфероном).

В группе высокозлокачественных НЭН шейки матки (мелкоклеточные и крупноклеточные НЭН) пациентке с I стадией заболевания проведено только радикальное хирургическое лечение. Пациентам со II стадией заболевания (33,3%, 3 пациента) проводилось комбинированное и комплексное лечение в различных режимах (Таблица 12).

Таблица 12 – Тактика лечения пациентов со II стадией заболевания

Ki67	Размер опухоли	Лечение
65%	2 см	ХТ+ЛТ+ХТ
80%	2 см	ОП+ХТ
80%	1,5см	ХТ+ОП+ХТ

Препаратами выбора для проведения химиотерапии были препараты платины в различных комбинациях (в сочетании с Этопозитдом, Доксорубицином, Винкристином или в монорежиме).

Пациенты с III стадией заболевания (44,4%, 4 пациента) так же получали комбинированное и комплексное лечение в различных режимах. В трех случаях выполнено радикальное хирургическое лечение, неоадьювантная терапия проведена в двух случаях, у всех остальных пациентов проведена адьювантная химиотерапия в сочетании с лучевой или без нее (Таблица 13).

Таблица 13 – Лечение пациентов с III стадией заболевания

Ki67	Лечение	Лечебный патоморфоз	Размер опухоли	Кол-во мтс в л/у
56%	ХТ+ЛТ+ОП	II ст	2,7 см	8
80%	ОП+ХТ+ЛТ	-	2,3 см	2
50%	ОП+ХТ	-	1,7см	2
50%	ХТ+ЛТ	IV ст (повторная биопсия)	-	-

Все пациенты получали препараты платины в сочетании с Этопозидом или в монорежиме с лучевой терапией.

Пациентка со смешанной морфологической формой (крупноклеточный НЭ рак и аденокарцинома) и I стадией заболевания получила только радикальное хирургическое лечение, а пациентка с III стадией заболевания (мелкоклеточный и крупноклеточный НЭ рак) получила комплексное лечение (радикальное хирургическое лечение, химиотерапию и лучевую терапию).

Заключение. МКНЭР шейки матки в 83% случаев развивается у женщин репродуктивного возраста (медиана 33 года). ККНЭР шейки матки преимущественно развивается у женщин в постменопаузе (медиана 57 лет).

У пациентов с высокодифференцированными НЭН с III и IV стадиями заболевания период наблюдения составил 7 лет и 2,5 года, соответственно. У пациента с III стадией заболевания прогрессирование, в виде метастазов в забрюшинные лимфатические узлы, наступило через 47,6 мес (3,9 лет). После проведенного хирургического лечения и химиотерапии прогрессирования на дату последнего контроля пациент жив без признаков заболевания (через 7 лет). Пациент с IV стадией заболевания за весь период наблюдения - без прогрессирования.

Среди высокозлокачественных форм НЭН шейки матки, выживаемость у пациентов со II (3 случая) и III (4 случая) стадиями заболевания имеет несколько противоречивые показатели (Таблица 14).

Таблица 14 – Выживаемости пациентов с II и III стадиями заболевания

Стадия	Ki67	Лечение	Прогрессирование	Период наблюдения	Статус
II	65%	ХТ+ЛТ+ХТ	12 мес	14 мес	Жив с мтс
II	80%	ОП+ХТ	-	81 мес (>6 лет)	жив
II	80%	ХТ+ОП+ХТ	13,8 мес	25 мес (2 года)	умер
III	56%	ХТ+ЛТ+ОП	-	46,6 мес	жив

III	80%	ОП+ХТ+ЛТ	14,4 мес	16,4 мес	жив
III	50%	ОП+ХТ	-	14 мес	жив
III	50%	ХТ+ЛТ	8,5 мес	15,5 мес	жив

Однако следует отметить, что проведение неоадьювантной химиотерапии не улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости у пациентов со II стадией заболевания. Прогрессирование наступило у двух пациенток через 12 и 13,8 мес (в среднем 12.9 мес) и одна пациентка спустя 6 лет жива без прогрессирования основного заболевания. Все пациенты в данной группе получили не более двух методов лечения. Оценить зависимость отдаленных результатов от индекса пролиферации в данной группе невозможно.

Пациенты с III стадией заболевания и индексом пролиферации Ki67 50% и 56%, после комбинированного лечения (радикального хирургического и химиотерапии или химио-лучевой терапии), живы за период наблюдения 14 и 46,6мес без признаков прогрессирования. Однако у пациента с III стадией заболевания, индексом пролиферации 50%, но без радикального хирургического лечения прогрессирование наступило через 8,5 мес.

Проанализированы пациенты со смешанными формами НЭН шейки матки. У пациентки с ККНЭР в сочетании с аденокарциномой, I стадией заболевания, индексом пролиферации Ki67-99%, после проведенного радикального хирургического лечения прогрессирование наступило через 3 года (метастазы в печень). Проведена химиотерапия с частичным ответом. На момент последнего контроля (через 5 лет с момента постановки диагноза) пациентка жива, ремиссия. У другой пациентки с сочетанием МКР и ККНЭР, индексом пролиферации Ki67-80%, III стадией заболевания, после проведенного комплексного лечения, прогрессирование наступило через 12 мес, в виде локального рецидива, после проведенной химиотерапии- полная регрессия. На момент последнего контроля (16,9 мес) пациентка жива без признаков прогрессирования.

Проведение неoadъювантной химиотерапии не улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости у пациентов со II стадией заболевания высокозлокачественных НЭН шейки матки. А проведение радикального хирургического лечения у пациентов с высокозлокачественными формами НЭН шейки матки, со II и III стадиями заболевания может улучшать отдаленные результаты. 2-х летняя безрецидивная выживаемость составила всего 37,5%.

3.4.6 Нейроэндокринные новообразования эндометрия

Лечение. Пациентам с I, II стадиями НЭО проведено только радикальное хирургическое лечение. А пациентке со смешанной формой (НЭО и аденокарцинома), III стадией заболевания, проведено комбинированное лечение (радикальное хирургическое лечение и адъювантная химиотерапия фторофуrom).

Пациенту с IV стадией заболевания МКР проводилось только симптоматическое лечение.

Заключение. У пациента НЭО эндометрия, I стадией заболевания, индексом пролиферации Ki67- 9%, после радикального хирургического лечения период наблюдения составил 14 лет - без признаков прогрессирования. У пациента со II стадией заболевания, индексом пролиферации Ki67- 7%, после радикального хирургического лечения локальный рецидив наступил через 16 лет, второе прогрессирование (метастазы в печень) - через 20 лет (с момента постановки диагноза); период наблюдения составил 22 года- пациент жив.

Пациент с III стадией заболевания, смешанной гистологической формой НЭО и аденокарциномы, индексом пролиферации Ki67- 12%, после комбинированного лечения за прогрессировал через 12 мес (локальный рецидив и метастазы в печень). После проведенной химиотерапии- ремиссия, период наблюдения составил 7 лет (с момента постановки диагноза), статус на момент последнего контроля- жив (Таблица №15).

Пациент с мелкоклеточным НЭ раком, IV стадией заболевания умер, лечение не проводилось.

Таблица 15 – Выживаемость пациентов при НЭН эндометрия

Стадия	Ki67/ морф.форма	Лечение	Прогрессирование	Период наблюдения
I	9%	ОП	нет	14 лет-жив
II	7%	ОП	через 16 лет	22 года-жив
III	12%	ОП+ХТ	через 12 мес	7 лет- жив

3.4.7 Нейроэндокринные опухоли печени

Лечение. Все пациенты (13 случаев) на момент обращения представлены высокодифференцированной формой и многоузловым поражением печени.

Четверым пациентам (30,8 %) проведено хирургическое лечение, при этом в половине случаев радикальное, а в остальных - циторедуктивное хирургическое лечение с резекцией более 70% от общей опухолевой массы. В адьювантном режиме пациенты получали иммунотерапию (Интерферон-альфа), аналоги Соматостатина (при наличии повышения специфических биохимических маркеров сыворотки крови). В одном случае пациент с индексом пролиферации 15% и циторедуктивной операцией получал химиотерапию по схеме XELOX.

Остальные 8 пациентов (69,2%) получали только системное лечение. В этой группе, пациенты с НЭО печени G1 (3 пациента, 37,5%) получали паллиативную химиотерапию: в одном случае XELOX, в двух других Капецитабин и Интерферон-альфа. Пациенты с НЭО печени G2 (5 случаев, 62,5%) также получали системно лечение в различных вариантах, однако основное предпочтение отдавалось использованию Капецитабина в различных комбинациях (Темодал, Араноза или монорежим), в одном случае использовалась химиоэмболизация с Доксорубицином. Также пациенты, имевшие проявление карциноидного синдрома или повышение биохимических маркеров в сыворотке крови, получали терапию аналогами Соматостатина.

Заключение. Пациенты с НЭО печени G1 (5 случаев, 38,5%) имели период наблюдения от 4,4 мес до 11 лет, на дату последнего контроля все пациенты живы

и имели индекс пролиферации 2%. Прогрессирование отмечено в двух случаях. У одного пациента, получившего циторедуктивное хирургическое лечение, иммунотерапию и терапию аналогами Соматостатина прогрессирование наступило через 9 лет (новые очаги в печени) и на дату последнего контроля, через 10 лет с момента постановки диагноза, пациент жив с метастазом без признаков прогрессирования. У другого пациента отмечено прогрессирование через 26,2 месяцев, в виде множественных метастазов в печени, получившего только радикальное хирургическое лечение. На момент последнего контроля (11 лет с момента постановки диагноза) жив с метастазом без признаков прогрессирования.

В группе пациентов с НЭО печени G2 (8 случаев, 61,5%) период наблюдения составил от 7,3 месяцев до 6 лет. Прогрессирование отмечено в двух случаях. У первого пациента после радикального хирургического лечения, адьювантной иммунотерапии Интерфероном-альфа и индексом пролиферации 15% через 5 лет. На момент последнего контроля- жив с метастазом, период наблюдения составил 6 лет. Во втором случае пациент с массивным множественным поражением печени, Ki67-9% за прогрессировал через 11 месяцев на фоне лечения Интерфероном-альфа, смерть наступила через 14,7 месяцев от прогрессирования заболевания.

Все остальные пациенты живы на момент последнего контроля.

Проведен анализ выживаемости пациентов первичных НЭО печени в зависимости от индекса пролиферации (G1 и G2). С учетом малой выборки больных (13 случаев), показатели 2-х и 5-ти летней безрецидивной выживаемости (с учетом всех неблагоприятных факторов: метастазирование, рецидив и смерть) не достоверны ($p=0,11$), однако отмечается устойчивая тенденция к улучшению показателей выживаемости (Рисунок 13).

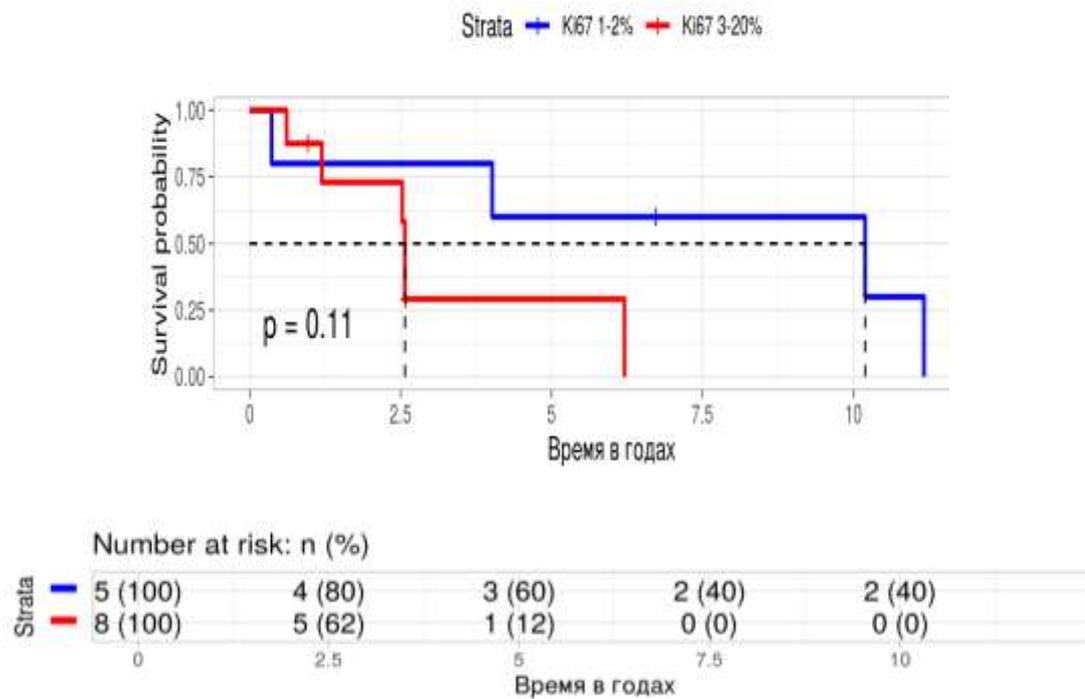


Рисунок 13 – Кривые выживаемости больных с первичной НЭО печень G1 и G2.

Таким образом 2-х летняя безрецидивная заболеваемость первичных НЭО печени G1 составила 80,0%, G2- 62,0%. 5-ти летняя ВБП G1- 60,0%, G2 -12,0%.

При анализе выживаемости данной группы пациентов отмечена стойкая тенденция к улучшению, близкая к достоверности ($p=0,068$), показателей бессобытийной выживаемости у пациентов получивших хирургическое лечение (Рисунок 14).

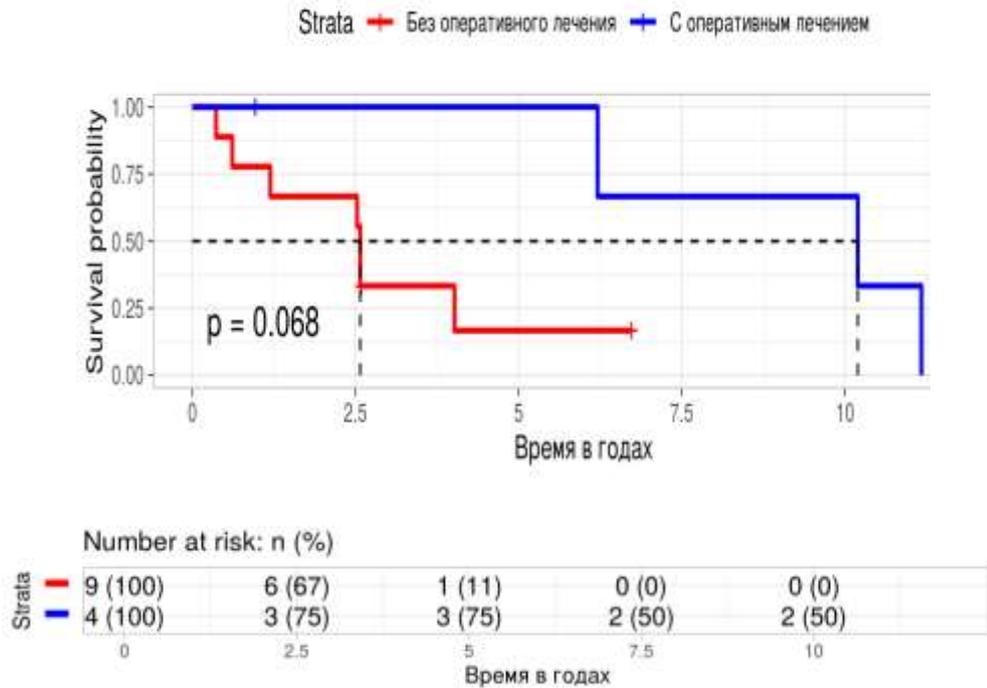


Рисунок 14 – Кривые выживаемости больных с первичной НЭО печени в зависимости от полученного лечения.

Пациенты, которым было проведено оперативное лечение (циторедуктивное или радикальное) имеют показатели 2-х и 5ти летней безрецидивной выживаемости выше, чем пациенты, не получившие хирургическое лечение. 2-х летняя ВБП: 75,0% против 67,0% и 5ти летняя: 75,0% против 11,0%.

3.4.8 Метастазы НЭН без выявленного первичного очага

Лечение. Тактика лечения в данной группе зависела от степени выраженности клинических симптомов, распространенности опухолевого процесса, морфологического типа опухоли и индекса пролиферации.

Среди метастазов НЭО без ВПО 4 пациентам (26,8%) проведено хирургическое лечение (циторедуктивное более 70% от общей опухолевой массы, в одном случае радикальное хирургическое лечение). Пациенту получившему радикальное хирургическое лечение в адъювантном режиме назначена таргетная терапия Эверолимусом. Все остальные (13 пациентов, 92,8%) получали паллиативную системную терапию в различных режимах (химиотерапия,

иммунотерапия и биотерапия). Среди схем химиотерапии использовались XELOX в 21,4% случаев, препараты платины с Капецитабином в 7, 14%, а также Афинитор в 14,3%, Араноза в 7,14%, Эверолимус в 7,14%. Лечение аналогами соматостатина получило 12 пациентов (85,7%).

Пациенты с метастазами низкодифференцированной НЭ карциномы получили паллиативную химиотерапию и в одном случае в комбинации с аналогами Соматостатина. В качестве химиотерапии использовались препараты платины, таксаны и таргетная терапия Темодалом (в одном случае).

Заключение. Все пациенты, вошедшие в исследование, расценивались как IV стадия заболевания и метастазы НЭН из редких локализаций, но без ВПО.

Период наблюдения при метастазах НЭО без ВПО составил от 7,9 мес до 10,5 лет, при метастазах ККНЭР от 1 мес до 16,5 мес. На момент последней даты контроля среди метастазов НЭО четверо пациентов умерло (26,8%), остальные были живы (Таблицы 16,17.)

Таблица 16 – Выживаемость с метастазами низкодифференцированной НЭН без ВПО.

Кi67	Метаст.	Морф. тип	↑маркеров Хр./Сер./5-ГИУК	Лечение	Прогрес.	Период наблюд.	Статус
40%	Печень+ Кости	МК	+ / + / отр	ХТ+БТ+ Темодал	-	6 лет	жив
40%	Периф.л/у+ л/у средостения	МК	Отр/отр/отр	ХТ	18,2 мес	18,2 мес	умер
75%	Периф.л/у+ л/у средостения	КК	Отр/отр/отр	ХТ	-	3 мес	жив

3 пациента (21,4%) с индексом пролиферации Кi67 1-2% имели период наблюдения от 2 до 9 лет. У всех пациентов метастатическое поражение двух органов, двухлетняя выживаемость без прогрессирования достигнута в 100%. В одном случае с индексом пролиферации Кi 67 -2% прогрессирование наступило

через 6 лет (канцероматоз брюшины), пациент жив спустя 9 лет наблюдения. Двое других пациентов за период наблюдения 2 и 5 лет живы без прогрессирования.

Таблица 17 – Выживаемость с метастазами высокодифференцированной НЭОбез ВПО.

Кi67	Метаст.	Кл. с-мы	↑ маркеров Хр./Сер./5-ГИУК	Лечение	Прогрес	Период наблюд.	Статус
1%	Подвзд.л/у +легкие	+	+/+/ отр	ОП+ХТ+БТ+ Афинитор	-	62,7 мес (>5лет)	жив
2%	Печень+ Забр.л/у	+	+/+/ +	БТ	-	31,5мес (>2 лет)	Жив
2%	Печень+ Б.сальник	+	отр/отр/+	ИТ+БТ	73 мес (>6 лет) БТ+ИТ	113мес (>9 лет)	жив
4%	Печень	+	+/+/ отр	БТ			
5%	Печень+ Забр.л/у	+	отр/+/отр	ОП(ЦР)+БТ+ Афинитор	-	109мес (>9 лет)	жив
8%	Забр.л/у	+	Отр/+/отр	ХТ+БТ	-	10,3 мес	Жив
15%	Кости+ Пчень	+	+/+/ +	ХТ+ИТ+БТ	-	14 мес	умер
15%	Печень+ Забр.л/у	+	отр/отр/+	ОП(радик.)+ Эверолимус	-	114мес (>9 лет)	жив
12%	печень	+	Отр/+/отр	ХТ+БТ+ Темодал	Прогрес. на фоне лечения	19,3 мес	Умер
20%	Печень+ Забр.л/у+ Б.сальник+ Канц.брюш.	+	+/+/ +	ОП (ЦП)+ ХТ+БТ	16,6 мес	41,9мес (>3лет)	жив
20%	Печень+ легкие	-	отр/отр/отр	ХТ	10мес	125мес (>10лет)	умер
18%	печень	-	Отр/отр/отр	БТ+Араноза	-	8,6 мес	жив

При статистическом анализе достоверные результаты общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от индекса пролиферации не получены ($p=0,22$) и ($p= 0,89$) соответственно, в виду малой выборки больных (Рисунок 15 и 16).

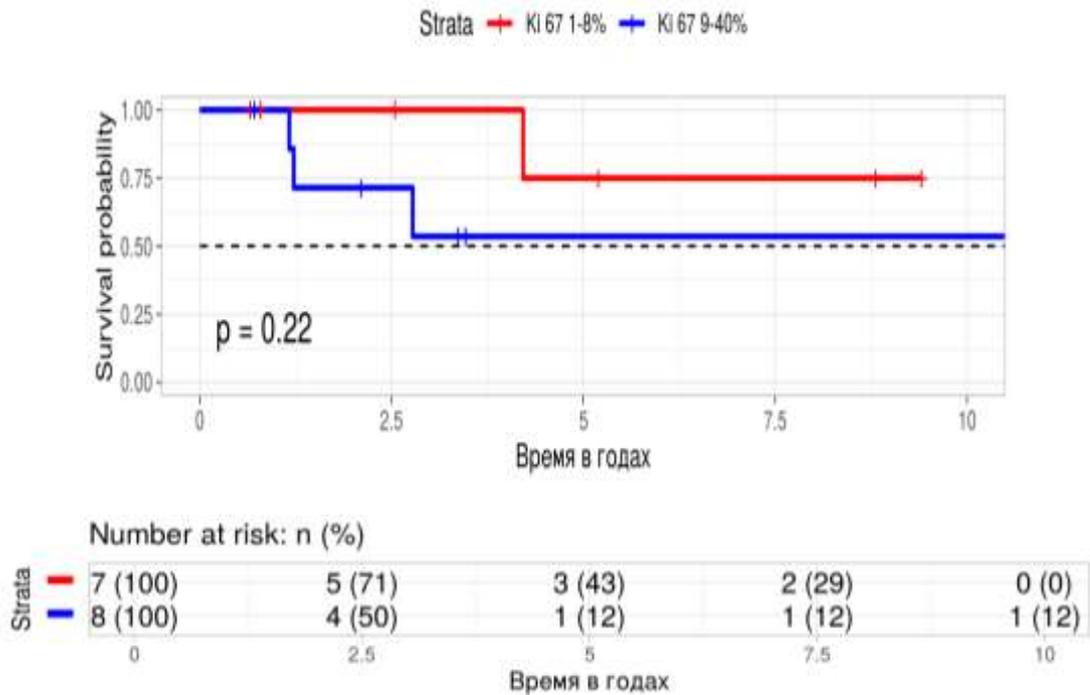


Рисунок 15 – Кривые общей выживаемости при метастазах НЭО без ВПО и индекса пролиферации

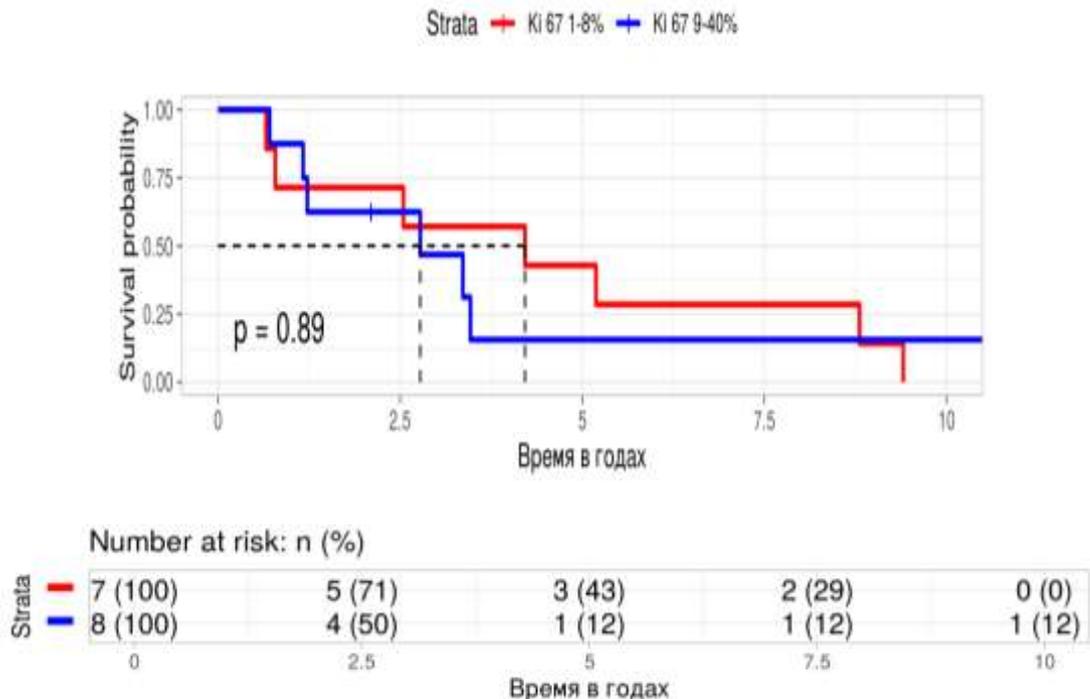


Рисунок 16 – Кривая безрецидивной выживаемости при метастазах НЭО без ВПО в зависимости от индекса пролиферации

Однако нужно отметить, что показатели 2-х летней общей и безрецидивной выживаемости, равна 71,0% и 50,0% при Ki67 1-8% и 12-20% соответственно, 5-ти летней: 43,0% и 12,0% соответственно.

Также были проанализированы показатели выживаемости в данной группе в зависимости от степени распространенности заболевания (поражение одного, двух или более органов)- достоверных статистических данных не получено.

Использование хирургического метода лечения у больных с метастазами НЭО без ВПО показало стойкую тенденцию к улучшению показателей безрецидивной выживаемости (учитывая все неблагоприятные прогнозы заболевания) (Рисунок 17).

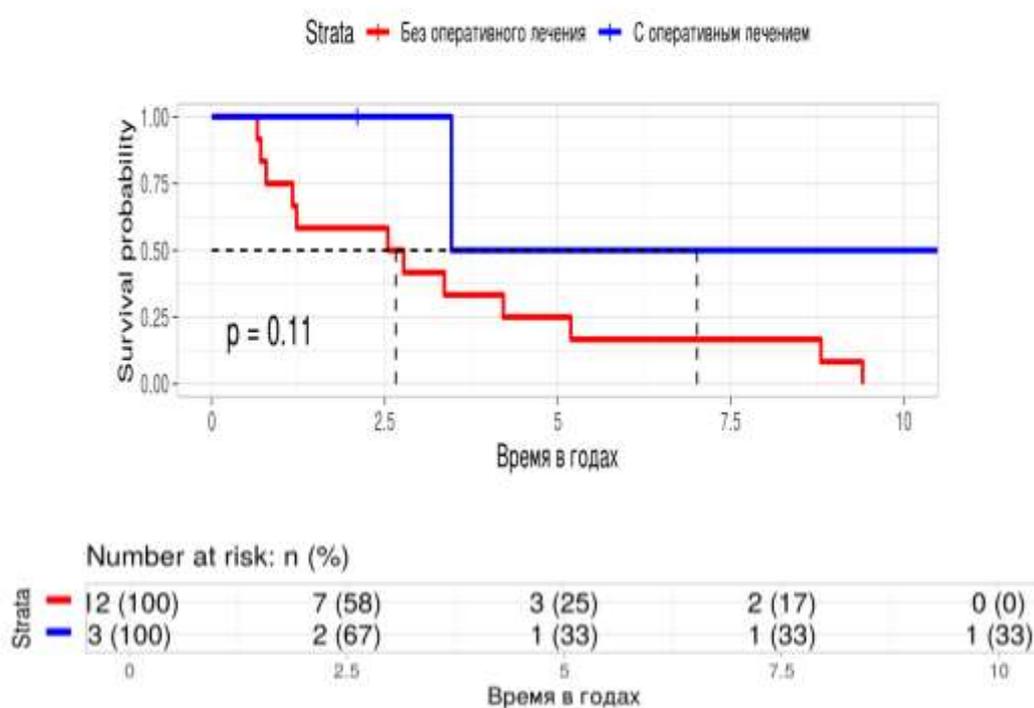


Рисунок 17 – Кривая бессобытийной выживаемости при метастазах НЭО без ВПО в зависимости от проведенного лечения

3.4.9 Анализ показателей выживаемости у пациентов с высокодифференцированными НЭ опухолями редких локализаций и IV стадии заболевания

Проведен анализ выживаемости у 21 пациента с НЭО редких локализаций с выявленным первичным очагом и IV стадией заболевания в зависимости от

индекса пролиферации и используемых методов лечения. С учетом отсутствия пороговых значений индекса пролиферации для НЭН редких локализаций, условно установлены границы, согласно НЭН ЖКТ: G1 (1-2%), G2 (3-20%) и G3 (20% и более).

При анализе общей выживаемости были достоверные показатели ($p=0,0011$). Отмечено ухудшение показателей общей выживаемости по мере увеличения индекса пролиферации (Рисунки 18,19).

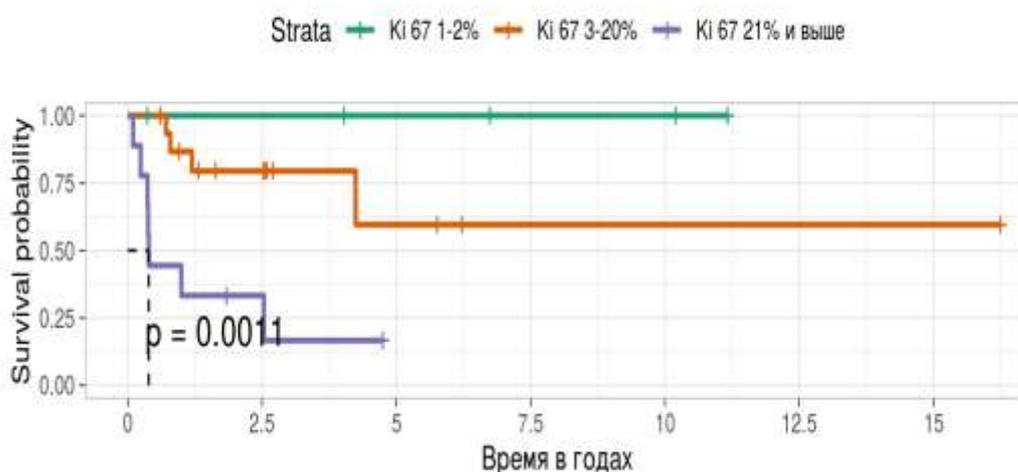


Рисунок 18 – Кривые общей выживаемости при НЭН редких локализаций и IV стадией заболевания в зависимости от индекса пролиферации

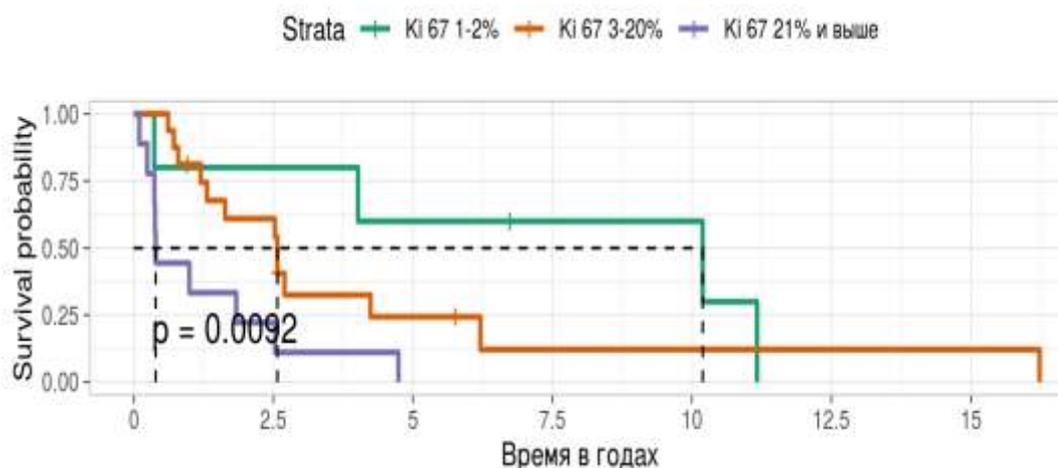


Рисунок 19 – Кривые бессобытийной выживаемости при НЭО редких локализаций и IV стадией заболевания в зависимости от индекса пролиферации

Таким образом, общая и бессобытийная 2-х летняя выживаемость при G1- 80%, G2- 56% и G3- 22%; 5-ти летняя выживаемость при G1 – 60%, G2- 19%.

Среди 21 пациента хирургическое вмешательство в объеме циторедуктивной или радикальной операции выполнено 9 пациентам (42,8%). При анализе данных достигнуты достоверные показатели бессобытийной выживаемости ($p=0,031$) у пациентов с НЭО редких локализаций и IV стадией заболевания в зависимости от проведенного хирургического лечения. (Рисунок 20).

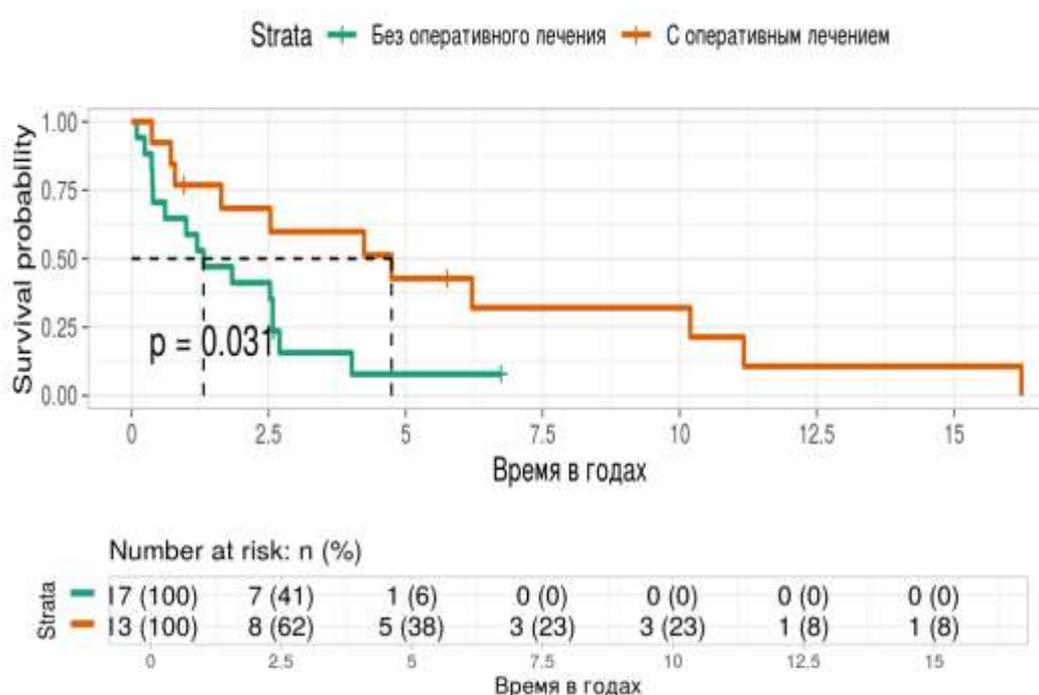


Рисунок 20 – Кривые бессобытийной выживаемости пациентов НЭО редких локализаций и IV стадией заболевания.

Пациенты, получившие хирургическое лечение, имеют более благоприятный прогноз, и 2-х летняя безрецидивная выживаемость составляет 62,0%, а 5-ти летняя -38,0%. У пациентов, не получивших хирургического лечения, 2-х летняя безрецидивная выживаемость составила 41,0% и 5-ти летняя- 6,0%.

3.4.10 Отдельные клинические случаи НЭН, не входящие в классификацию ВОЗ

Клинический случай №1. НЭН маточной трубы.

Пациентке Г., 55 лет при плановом обследовании по месту жительства выявлено образование маточной трубы. На момент обращения пациентка находилась в менопаузе в течение 3-х лет, сопутствующих заболеваний не имела. Из клинических проявлений отмечала приливы (карциноидный синдром), других клинических проявлений не было. Размер опухоли 1,2 см. Отдаленные метастазы не выявлены. На первом этапе пациентке выполнено радикальное хирургическое лечение (экстирпация матки с придатками).

При плановом гистологическом исследовании фрагменты маточных труб с фиброзированными стенками, уплощенной либо отсутствующей эпителиальной выстилкой. Фрагменты злокачественной опухоли бифазного строения, представленной низкодифференцированным эпителиальным компонентом и мезенхимальным компонентом. К одному из фрагментов прилежит фиброзная ткань с наличием сосудов, с наличием участка уплощенной эпителиальной выстилки. Для уточнения гистогенеза опухоли проведено иммуногистохимическое исследование: клетки опухоли экспрессируют ЕМА, *VerEP4*, *CD56*, *CD57*, синаптофизин, *CK18* (часть клеток), индекс пролиферативной активности *Ki-67* составляет около 80%, экспрессии остальных маркеров нет. Иммунофенотип опухоли соответствует иммунофенотипу низкодифференцированного нейроэндокринного рака.

Клинически и морфологически – I стадия заболевания.

С учетом гистологического и ИГХ-исследований, в адъювантном режиме пациентке проведена химиотерапия препаратами платины и Этопозидом (6 курсов), в дальнейшем пациентка длительно получала аналоги Соматостатина. За период наблюдения 11 лет- без прогрессирования заболевания.

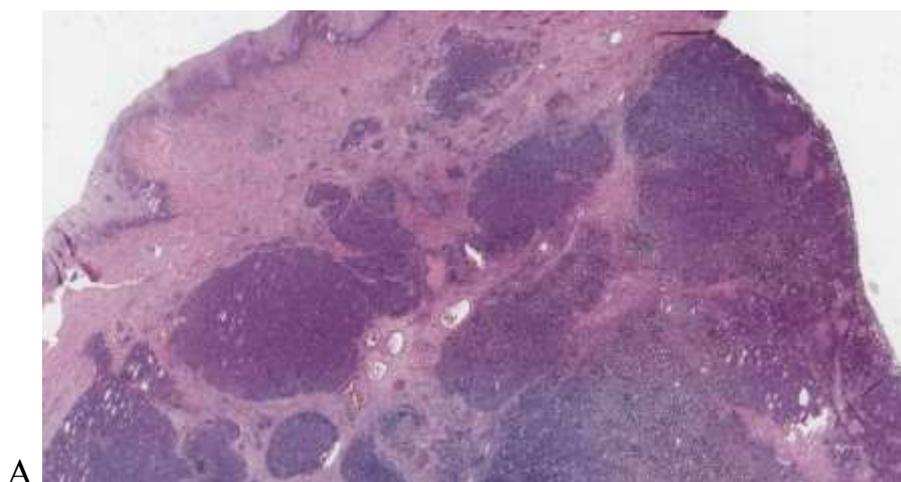
Клиническое наблюдение №2: НЭН уретры.

Пациентка З., 54 лет отметила появление крови при мочеиспускании из половых путей. На основании клинико-рентгенологических данных установлен

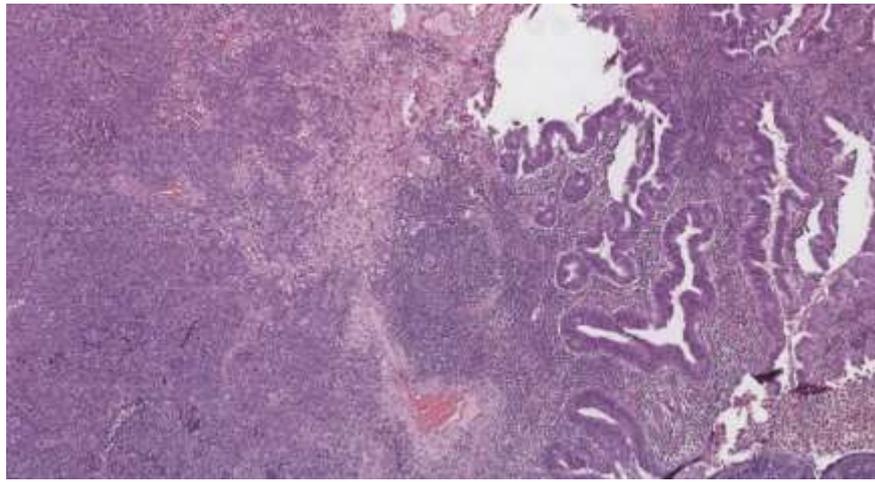
диагноз: рак нижней трети уретры с инфильтрацией передней стенки влагалища. На первом этапе пациентке выполнена резекция уретры и передней стенки влагалища. По результатам гистологического исследования тяжистая опухоль размером 7x1,5x1,5 см. В слизистом и подслизистых слоях, выявлено разрастание низкодифференцированной карциномы, подозрительной в отношении уротелиального рака и фокусами высокодифференцированной аденокарциномы (Рисунок 21А,Б) кишечного типа, без признаков сосудистой инвазии.

При иммуногистохимическом исследовании: В низкодифференцированном участке опухоли определяется экспрессия маркеров: CK18, chromogranin, synaptophysin, p53; индекс пролиферации (индекс мечения ki67)- 80%

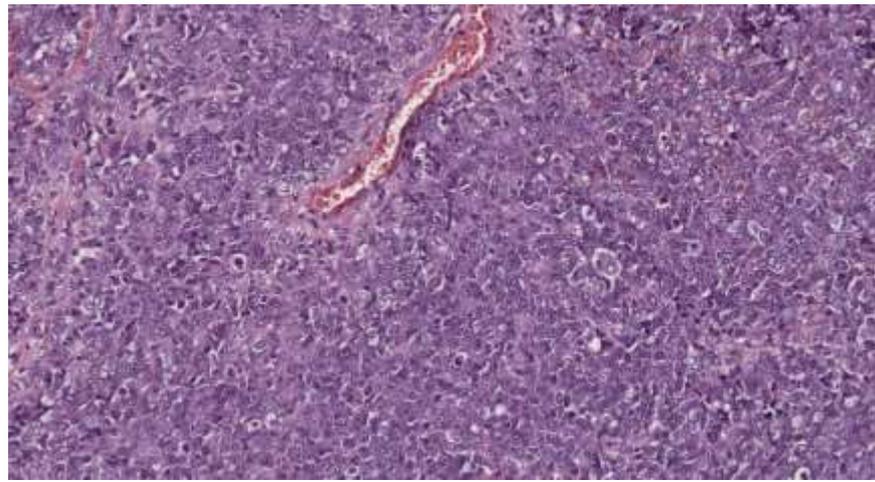
В высокодифференцированном участке опухоли определяется экспрессия маркеров CK18, CK20, cdx2, p53; индекс пролиферации (индекс мечения ki67)- 65% В опухолевых клетках не определяется экспрессия маркеров: CK7, GATA3, HMWCK, CK5/6, p63. Заключение: с учетом морфологической картины и результатов ИГХ-исследования в уретре имеет место комбинированная карцинома, представленная преимущественно участками крупноклеточного нейроэндокринного рака (85%) и очагами высокодифференцированной аденокарциномы с кишечным иммунофенотипом (15%) (Рисунок 21 В,Г,Д,Е, Ж).



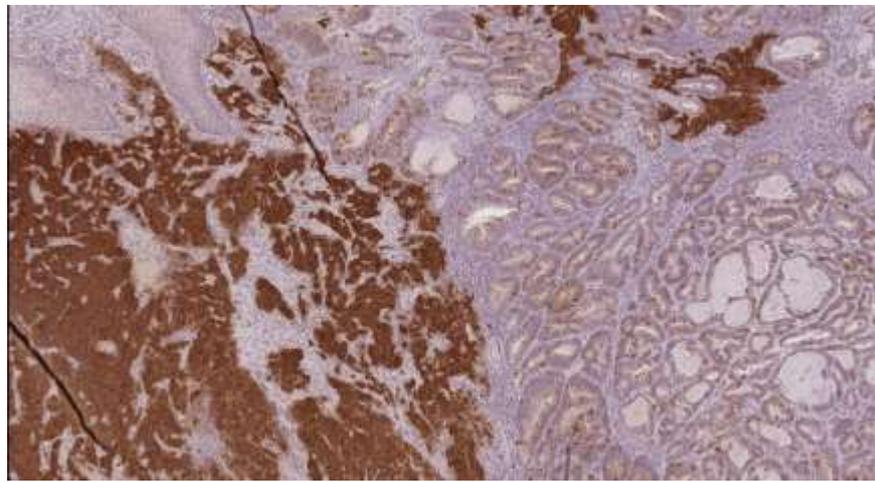
А



Б



В



Г

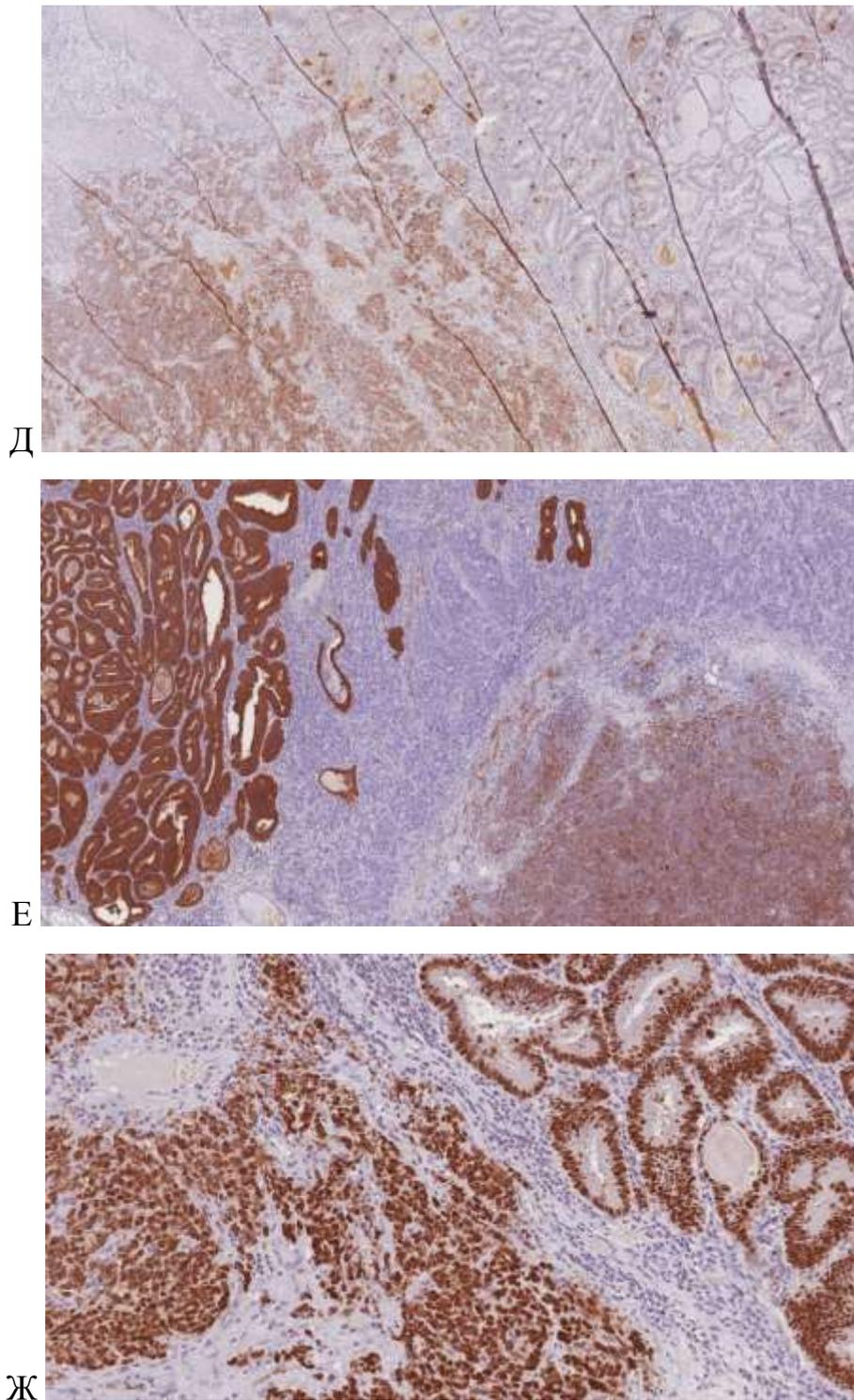


Рисунок 21 – Клинический случай нейроэндокринного новообразования уретры. А - В стенке уретры обширные разрастания рака смешанного гистологического строения (смешанный адено-нейроэндокринный рак/MANEC), представленного компонентом крупноклеточного нейроэндокринного рака (на снимке) и аденокарциномы кишечного типа (не представлена на снимке), инфильтрирующего все слои стенки и прилежащие структуры, гематоксилин-эозин, ув. х20. Б - смешанный адено-нейроэндокринный рак (MANEC), включающий солидные участки крупноклеточного нейроэндокринного рака high

grade (левая часть снимка) и разнокалиберные железистые структуры аденокарциномы low grade кишечного типа (левая часть снимка), гематоксилин-эозин, ув. X50. В – крупноклеточный нейроэндокринный рак high grade органов урогенитальной системы гистологически неотличим от своих аналогов в легком или органах пищеварительной системы; опухоль характеризуется широкими полями солидно растущих крупных клеток округлой и полигональной формы, с пузырьковидными ядрами, крупными ядрышками и выраженной цитоплазмой; в опухоли отмечаются высокая митотическая активность и выраженная васкуляризация, гематоксилин-эозин, ув. x200. Г – в цитоплазме клеток крупноклеточного нейроэндокринного рака (левая половина и правый верхний участок снимка) отмечается интенсивная и диффузная экспрессия синаптофизина; железистые структуры аденокарциномы (правая половина снимка), а также эпителий слизистой оболочки уретры (левый верхний угол) не демонстрируют экспрессии нейроэндокринного маркера, иммунопероксидазная реакция, ув. x50. Д – в цитоплазме клеток крупноклеточного нейроэндокринного рака (левая половина снимка) отмечается умеренная и диффузная экспрессия хромогранина А; железистые структуры аденокарциномы (правая половина снимка) и эпителий слизистой оболочки уретры (левый верхний угол) не демонстрируют экспрессии нейроэндокринного маркера, иммунопероксидазная реакция, ув. x50. Е – в опухоли отмечается неоднородная экспрессия цитокератина 18: диффузная интенсивная экспрессия в цитоплазме клеток аденокарциномы low grade (левая половина снимка) и очаговая ослабленная экспрессия в клетках крупноклеточного нейроэндокринного рака high grade (правая половина снимка); в некоторых участках нейроэндокринного рака (средняя часть и правый верхний угол) экспрессия маркера почти неразличима, что может объясняться снижением дифференцировки клеток в данной зоне, иммунопероксидазная реакция, ув. x50. Ж – в обоих компонентах опухоли отмечается диффузная и интенсивная ядерная экспрессия p53, что указывает на наличие и в эндокринном, и экзокринном (аденокарцинома) компонентах MANEC общей мутации гена TP53, появляющейся на наиболее ранних этапах канцерогенеза, в т.ч. в диморфных карциномах; при этом экспрессия p53 имеет нормальное распределение в клетках стромы, сосудов и клетках лимфоидного инфильтрата в строме (внутренний позитивный контроль), иммунопероксидазная реакция, ув. x150.

В послеоперационном периоде отмечено увеличение паховых лимфатических узлов, при цитологической верификации- метастаз ККНЭР.

Проведено 3 курса химиотерапии с использованием препаратов платины и таксанов, после чего проведена двусторонняя пахово-бедренная лимфоаденэктомия. В адъювантном режиме проведено еще 4 курса химиотерапии карбоплатином и Этопозидом.

С целью определения лекарственной чувствительности опухоли проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к рецепторам соматостатина 2 типа: SSTR-2A (клон UMB-1).

Результаты: В нейроэндокринном компоненте опухоли определяется экспрессия SSTR-2A в виде мембранного окрашивания части клеток: имеются участки опухоли с окрашиванием отдельных, разрозненных клеток (2+, 30% клеток) и фокусы с диффузным сильным окрашиванием клеток (3+, 15% клеток). В участках высокодифференцированной аденокарциномы экспрессия рецепторов полностью отсутствует (0).

В связи с наличием экспрессии SSTR-2A пациентке назначена терапия аналогами Соматостатина. Через 4 месяца после окончания химиотерапии, на фоне биотерапии отмечено прогрессирование в виде появления метастаза в правый надпочечник и забрюшинный лимфоузел. Выполнена лапароскопическая адреналэктомия справа, забрюшинная лимфодиссекция. В дальнейшем пациентка получала биотерапию. Весь период наблюдения составил 18,1 мес, прогрессирование заболевания наступило через 14 мес. Пациентка жива на дату последнего контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе проведен анализ историй болезни 92 пациентов с НЭН редких локализаций за почти тридцатилетний период, что делает работу в большей степени описательной. Однако этот факт доказывает уникальность и редкость данной патологии. За столь продолжительный период очень сильно менялись подходы к лечению и диагностике нейроэндокринных новообразований, что не позволяет прийти к единому алгоритму действий. Так же с течением времени развивалась и совершенствовалась морфологическая диагностика, вероятнее всего, данная группа больных была бы более многочисленной, если бы использовались современные иммуногистохимические исследования в более ранние периоды времени.

По итогам данной работы можно прийти к выводу, что НЭН - редкая патология и отдельная группа опухолей, имеющая особенности клинического течения и требующая несколько иного подхода к диагностике и лечению, чем наиболее распространенные злокачественные новообразования тех же локализаций. Провести математический анализ и получить статистически достоверные результаты получилось лишь в группе пациентов с НЭН печени, с метастазами НЭН без выявленного первичного очага и в группе пациентов с НЭО и IV стадией заболевания среди всех локализаций. Полученные результаты подтверждают единую природу опухолей и тот факт, что прогноз и течение заболевания в большей степени зависит от морфологических особенностей опухоли, чем от локализации первичного очага. В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по лечению и диагностике НЭН редких локализаций. В целом, на основании анализа полученных данных, тактика лечения первичных НЭН редких локализаций аналогична лечению других злокачественных новообразований тех же локализаций согласно стадии заболевания на момент обращения. Однако необходимо принимать во внимание морфологическое строение опухоли и биологические особенности при выборе лекарственной терапии (согласно лечению НЭН пищеварительной и бронхолегочной систем), а также возможность использования циторедуктивного хирургического вмешательства. Все это демонстрирует важность мультидисциплинарно-

го подхода в лечении больных с данной патологией. Данное исследование может служить еще одним вкладом в изучение этой патологии и, в совокупности с мировыми данными, позволит глубже изучить проблему.

ВЫВОДЫ

1. Частота НЭН редких локализаций составляет от 0,03 до 0,44% злокачественных новообразований.

2. НЭН редких локализаций не имеют специфических клинических симптомов, принципиально отличающих их от других форм злокачественных новообразований аналогичной локализации. Иммуно-морфологические особенности НЭН редких локализаций не имеют достоверных отличий от аналогов в пищеварительной и дыхательной системах.

3. Стандартные лабораторно-инструментальные и лучевые методы диагностики не позволяют достоверно дифференцировать НЭН от других злокачественных новообразований.

4. НЭН требуют единых подходов к лечению, основанных на гистологическом типе, степени злокачественности и функциональном статусе опухолей вне зависимости от первичного очага.

5. У пациентов с первичной НЭО печени, получивших хирургическое лечение, в сравнении с группой больных, не получивших хирургическое лечение, отмечается устойчивая тенденция к улучшению показателей 2-х (75,0%) и 5-летней (75,0%) безрецидивной выживаемости, в сравнении с пациентами без хирургического лечения: 67,0% и 11,0% соответственно ($p=0,068$).

6. Хирургический этап лечения пациентов НЭО редких локализаций IV стадии заболевания достоверно увеличивает показатели 2-х и 5-летней бессобытийной выживаемости по сравнению с группой больных без хирургического лечения :62,0% и 41,0% ; 38,0% и 6,0%, соответственно ($p=0,031$)

7. У пациентов с первичной НЭО печени G1 отмечается стойкая тенденция к улучшению показателей 2-х и 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с НЭО G2: 80,0% и 62,0%; 60,0 и 12,0%, соответственно ($p=0,11$).

8. Отмечено достоверное ухудшение 2-х и 5-летней общей выживаемости ($p=0,00091$) у пациентов с НЭО редких локализаций IV стадией заболевания по мере увеличения степени злокачественности опухоли (G1, G2 и G3). 2-летняя

общая выживаемость составила при G1- 80,0%, G2- 56,0% и G3- 22,0% и 5-летняя 60,0%, 19,0% , 0%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

НЭН редких локализаций имеют высокие показатели выживаемости как общей, так и безрецидивной, требуют длительного периода наблюдения в связи с возможным поздним метастазированием.

В работе продемонстрировано, что в ходе морфологического исследования биопсийного или операционного материала при выявлении опухоли нетипичного строения или подозрительной на нейроэндокринную дифференцировку обязательно выполнение ИГХ исследования с включением в панель антител нейроэндокринных маркеров, а также органоспецифичных маркеров для исключения метастатического поражения.

НЭН редких локализаций требуют единого мультидисциплинарного подхода к лечению в зависимости от морфологического строения, степени дифференцировки и биологических особенностей опухоли вне зависимости от локализации первичного очага. У больных с НЭН редких локализаций IV стадии заболевания оправдано применение циторедуктивных операций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НЭН– нейроэндокринные опухоли редких локализаций

МКНЭР- мелкоклеточный нейроэндокринный рак

ККНЭР-крупноклеточный нейроэндокринный рак

НЭ- нейроэндокринный

АКТГ- адренокортикотропный гормон

ПСТ- простатспецифический антиген

5-ГИУК- 5-гидроксииндолуксусная кислота

ЖКТ- желудочно-кишечный тракт

ВОЗ- Всемирная Организация Здравоохранения

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

NSE- нейронспецифическая енолаза

ER – рецепторы эстрогена

PR – рецепторы прогестерона

HER2/neu – человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lane, B.R. Renal neuroendocrine tumours / B.R. Lane, F. Chery, G. Jour et al. // *Indian J. Urol.* – 2009. – Vol. 25(2). – P. 155-160. doi: 10.4103/0970-1591.52905. PMID: 17784891.
2. El-Naggar, A.K. Primary renal carcinoid tumor with molecular abnormality characteristic of conventional renal neoplasm / A.K. El-Naggar, P. Troncoso, N.G. Ordonez // *Diagn Mol. Pathol.* – 1995. – Vol. 4(1). – P. 48-53. PMID: 7735556.
3. Cao, D. Primary renal carcinoid tumors: clinicopathologic features of 9 cases with emphasis on novel immunohistochemical findings / D. Cao, B.W. Selli, W.L. Clapp et al. // *Human Pathology.* – Vol. 42(10). – P. 1554-1561. doi: 10.1016/j.humpath.2010.12.019. PMID: 21496872.
4. Romero, F.R. Primary carcinoid tumors of the kidney / F.R. Romero, S. Rais-Bahrami, S. Permpongkosol et al. // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 176(6 Pt 1). – P. 2359-2366. PMID: 17085102.
5. 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.
6. Omiyale, A.O. Primary carcinoid tumour of the kidney: A review of the literature / A.O. Omiyale, A.K. Venyo // *Adv. Urol.* – 2013;2013:579396. doi: 10.1155/2013/579396. PMID: 23997766
7. Teegavarapu, P.S. Neuroendocrine tumors of the kidney: a single institution experience / P.S. Teegavarapu, P. Rao, M. Matrana et al. // *Clin. Genitourin Cancer.* – 2014. – Vol. 12(6). – P. 422-427. doi: 10.1016/j.clgc.2014.06.008. PMID: 25088468.
8. Moukassa, D. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the kidney: morphologic and immunohistochemical features of two cases / D. Moukassa, X. Leroy, B. Bouchind'homme // *Ann Pathol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 357-360. PMID: 11015655

9. Lane, B.R. Renal neuroendocrine tumours: a clinicopathological study / B.R. Lane, F. Chery, G. Jour et al. // *BJU Int.* – 2007. – Vol. 100(5). – P.1030-1035. PMID: 17784891 DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07116.x
10. Ratnagiri, R. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the kidney: clinicopathologic features / R. Ratnagiri, S.S. Singh, U. Majhi et al. // *Indian J. Urol.* – 2009. – Vol. 25(2). – P. 274-275. PMID: 19672368 PMCID: PMC2710086 DOI: 10.4103/0970-1591.52928
11. Palumbo, C. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the renal pelvis: a case report / C. Palumbo, M. Talso, P.G. Dell'Orto et al. // *Urologia.* – 2014. – Vol. 81(1). – P. 57-59. doi: 10.5301/urologia.5000033. PMID: 24474544 DOI: 10.5301/urologia.5000033
12. Wann, C. Primary renal large cell neuroendocrine carcinoma in a young man / C. Wann, N.T. John, R.M. Kumar // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2014. – Vol. 8(11). – ND08-9. PMID: 25584263 PMCID: PMC4290282 DOI: 10.7860/JCDR/2014/9443.5179
13. Shimbori, M. Large cell neuroendocrine carcinoma of the kidney with cardiac metastasis: a case report / M. Shimbori, K. Osaka, T. Kawahara et al. // *J. Med. Case Rep.* – 2017. – Vol. 11(1). – P. 297. doi: 10.1186/s13256-017-1460-7. PMID: 29052535
14. Majhail, N.S. Therapy and outcome of small cell carcinoma of the kidney: report of two cases and a systematic review of the literature / N.S. Majhail, P. Elson, R.M. Bukowski // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97 (6). – P. 1436-1441. PMID: 12627507 doi: 10.1002/cncr.11199
15. Navneet S. Majhail M.D. Paul Elson Sc.D. Ronald M. Bukowski M.D. Therapy and out come of small cell carcinoma of the kidney. Report of two cases and a systematic review of the literature / // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97(6). – P.1436-1441 PMID: 12627507
16. La Rosa, S. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the kidney: morphological, immunohistochemical, ultrastructural and cytogenetic study of a case and review of the literature / S. La Rosa, B. Bernasconi, D. Micello et al. // *Endocr.*

Pathol. – 2009. – Vol. 20(1). – P. 24-34. doi: 10.1007/s12022-008-9054-y. PMID: 19096940

17. Dundr, P. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the kidney / P. Dundr, M. Pesl, C. Povýsil et al // Pathology & Oncology Research. – 2010. – Vol.16 (1). – P. 139-142. doi: 10.1007/s12253-009-9180-y.

18. Kaufmann, O. Utility of 123C3 monoclonal antibody against CD56 (NCAM) for the diagnosis of small cell carcinomas on paraffin sections / O. Kaufmann, T. Georgi, M. Dietel // Hum. Pathol. – 1997. – Vol. 28(12). – P.1373-1378 PMID: 9416693

19. Chu, P. Paraffin-section detection of CD10 in 505 nonhematopoietic neoplasms: frequent expression in renal cell carcinoma and endometrial stromal sarcoma / P. Chu, D.A. Arber // Am. J. Clin. Pathol. – 2000. – Vol. 113(3). – P. 374-382 PMID: 10705818 DOI: 10.1309/8VAV-J2FU-8CU9-EK18

20. Chu, P.G. Expression of T/NK-cell and plasma cell antigens in nonhematopoietic epithelioid neoplasms. an immunohistochemical study of 447 cases / P.G. Chu, D.A. Arber, L.M. Weiss // Am. J. Clin. Pathol. – 2003. – Vol. 120(1). – P. 64-70. PMID: 12866374 DOI: 10.1309/48KC-17WA-U69B-TBXQ

21. Aung, P.P. Primary neuroendocrine tumors of the kidney: morphological and molecular alteration of an uncommon malignancy / P.P. Aung, K. Killian, C.O. Poropatich et al. // Hum. Pathol. – 2013. – Vol. 44(5). – P. 873-880. doi: 10.1016/j.humpath.2012.08.013. Epub 2012 Nov 28. PMID: 23199527

22. Hannah, J. Oncocytic carcinoid of the kidney associated with periodic Cushing`s syndrome / J. Hannah, B. Lippe, M. Lai-Goldman et al. // Cancer. – 1988. – Vol. 61(10). – P. 2136-2140. PMID: 3282643

23. Hamillton, I. A renal vipoma / I. Hamillton, L. Reis, S. Bilimoria et al. // Br. Med. J. – 1980. – Vol. 281(6251). – P. 1323-1324. PMID: 7437784 PMCID: PMC1714785.

24. Gleeson, M.H. Endocrine tumour in the kidney affecting small bowel stricter, motility and absorptive function / M.H. Gleeson, S.R. Bloom, J.M. Polak et al. // Gut. – 1971. – Vol.12 (10). – P.773-782. PMID: 4941684 PMCID: PMC1411871.

25. Kawajiri, H. Carcinoid tumor of the kidney presenting as a large abdominal mass: Report of a case / H. Kawajiri, N. Onoda, M. Ohira et al. // *Surg. Today.* – 2004. – Vol. 34(1). – P. 86-89 PMID: 14714238 DOI: 10.1007/s00595-003-2644-x.
26. Blomjous, C.E. Morphometric and flow cytometric analysis of small cell undifferentiated carcinoma of the bladder / C.E. Blomjous, W. Vos, N.W. Schipper et al. // *J. Clin. Path.* – 1989. – Vol. 42(10). – P. 1032-1039. PMID: 2555396 PMCID: PMC501859 [PMC free article] [PubMed].
27. Cramer, S.F. Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder / S.F. Cramer, M. Aikawa, M. Cebelin // *Cancer.* – 1981. – Vol. 47(4). – P.724-730. PMID: 6261916
28. Eble, J.N. Tumors of the urinary bladder and urethra / J.N. Eble, D.J. Grignon, R.H. Young // In: C.D.M. Fletcher, editor. *Diagnostic histopathology of tumors.* – 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. – P. 610-637.
29. Fernandez-Acenero, M.J. Immunohistochemical profile of urothelial and small cell carcinomas of the bladder / M.J. Fernandez-Acenero, S. Cordova, F. Manzarbeitia et al. // *Pathol. Oncol. Res.* – 2011. – Vol.17 (3). – P. 519-522. PMID: 21203907
30. Thompson, S. Distinction of high-grade neuroendocrine carcinoma/small cell carcinoma from conventional urothelial carcinoma of urinary bladder: an immunohistochemical approach / S. Thompson, M. Cioffi-Lavina, J. Chapman-Fredricks et al. // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2011. – Vol. 19(5). – P. 395-399. doi: 10.1097/PAI.0b013e31820eca9a. PMID: 21617524
31. Bahrami, A. Undifferentiated tumor. True identity by immunohistochemistry / A. Bahrami, L.D. Truong, J.Y. Ro // *Arch. Pathol. Lab Med.* – 2008. – Vol. 132(3). – P. 326-348. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132[326:UTTIBI]2.0.CO;2. PMID: 18318577
32. Eble, J.N. Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology / J.N. Eble, R.H. Young // *Semin. Diagn. Pathol.* – 1997. – Vol. 14(2). – P. 98-108. PMID: 9179971

33. Zhao, X. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a rare, aggressive neuroendocrine malignancy / X. Zhao, E.A. Flynn // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2012. – Vol.136 (11). – P. 1451-1459. doi: 10.5858/arpa.2011-0267-RS. PMID: 23106592
34. Cheng, L. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients / L. Cheng, C.X. Pan, X.J. Yang et al. // *Cancer.* – 2004. – Vol. 101(5). – P. 957-962. PMID: 15329903 DOI: 10.1002/cncr.20456
35. Church, D.N. Clinical review - small cell carcinoma of the bladder / D.N. Church, A. Bahl // *Cancer Treat. Rev.* – 2006. – Vol. 32(8). – P. 588-593. Epub 2006 Sep 27. PMID: 17008012 DOI: 10.1016/j.ctrv.2006.07.013
36. Naturale, R.T. Small cell carcinoma of the bladder / R.T. Naturale, G.T. Maclennan // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 176(2). – P. 781 PMID: 16813945 DOI: 10.1016/j.juro.2006.05.021
37. Lau, S.K. 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 / S.K. Lau, Y. Zhang // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004. – Vol. 128(9). – P. 1055-1056. PMID: 15335246 DOI: 10.1043/1543-2165(2004)128<1055:PQC>2.0.CO;2
38. Sehgal, S.S. Neuroendocrine tumor of the bladder / S.S. Sehgal, A.J. Wein, Z. Bing et al. // *Rev. Urol.* – 2010. – Vol.12(4). – e197-201. PMID: 21234264 PMCID: PMC3020283
39. Thota, S. A clinical review of small-cell carcinoma of the urinary bladder / S. Thota, G. Kistangari, H. Daw et al. // *Clin. Genitourin. Cancer.* – 2013. – Vol.11(2). – P.73-77. doi: 10.1016/j.clgc.2012.11.002. Epub 2012 Dec 23. Review. PMID: 23266053
40. Ismaili, N. Outcome of recurrent and metastatic small cell carcinoma of the bladder / N. Ismaili, P.E. Heudel, F. Elkarak et al. // *BMC Urol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 4. doi: 10.1186/1471-2490-9-4. PMID: 19500382 PMCID: PMC2700133
41. Choong, N.W. Small cell carcinoma of the urinary bladder / N.W. Choong, J.F. Quevedo, J.S. Kaur // *Cancer.* – 2005. – Vol. 103(6). – P. 1172-1178. PMID: 15700264 DOI: 10.1002/cncr.20903

42. Quek, M.L. Radical cystectomy for primary neuroendocrine tumors of the bladder: the University of Southern California experience / M.L. Quek, P.W. Nichols, J. Yamzon et al. // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 174(1). – P. 93-96. PMID: 15947585 DOI: 10.1097/01.ju.0000162085.20043.1f
43. Siefker-Radtke, A.O. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience / A.O. Siefker-Radtke, C.P. Dinney, N.A. Abrahams et al. // *J. Urol.* – 2004. – Vol.172 (2). – P.481-484. PMID: 15247709
44. Lohrisch, C. Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation / C. Lohrisch, N. Murray, T. Pickles et al. // *Cancer.* – 1999. – Vol.86 (11). – P. 2346-2352. PMID: 10590377
45. Bex, A. Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer / A. Bex, J.A. Nieuwenhuijzen, M. Kerst et al. // *Urol.* – 2005. – Vol. 65(2). – P. 295-299. PMID: 15708041 DOI: 10.1016/j.urology.2004.09.049
46. Mackey, J.R. Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival / J.R. Mackey, H.J. Au, J. Hugh et al. // *J. Urol.* – 1998. – Vol. 159(5). – P. 1624-1629. PMID: 9554367 DOI: 10.1097/00005392-199805000-00058
47. Chekrine, T. Carcinome neuroendocrine à petites cellules de la vessie : à propos d'une observation et revue de littérature / T. Chekrine, B. De Bari, P. Cassier et al. // *Cancer Radiother.* – 2011. – Vol.15 (3). – P.250-253. doi: 10.1016/j.canrad.2010.11.013 PMID: 21420344
48. Elktaibi, A. Carcinome neuroendocrine à petites cellules de la vessie : une entité anatomoclinique rare et agressive / A. Elktaibi, A. Nasri, M. Oukabli et al. // *J. Afr. Cancer.* – 2013. – Vol. 5(4). – P. 237-239. doi:10.1007/s12558-013-0283-8
49. Macedo, L.T. Multidisciplinary approach in the treatment of patients with small cellbladder carcinoma / L.T. Macedo, J. Ribeiro, G. Curigliano et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 37(7). – P. 558-562. doi: 10.1016/j.ejso.2011.04.005 PMID: 21555200

50. Abenzoa, P. Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation of the urinary bladder. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study / P. Abenzoa, C. Manivel, R.K. Sibley // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1986. – Vol. 110(11). – P.1062-1066. PMID: 3778122
51. Hailemariam, S. Primary, pure, large-cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder / S. Hailemariam, A. Gaspert, P. Komminoth et al. // *Mod. Pathol.* – 1998. – Vol.11 (10). – P.1016-1020 PMID: 9796733
52. Evans, A.J. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder / A.J. Evans, J. Al-Maghrabi, J. Tsihlias et al. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2002. – Vol. 126(10). – P.1229-1232. PMID: 12296766 DOI: 10.1043/0003-9985(2002)126<1229:PLCNCO>2.0.CO;2
53. Dundr, P. Large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder with lymphoepithelioma-like features / P. Dundr, M. Pesl, C. Povysil et al. // *Pathol. Res. Pract.* – 2003. – Vol.199(8). – P. 559-563. PMID: 14533941 DOI: 10.1078/0344-0338-00462
54. Li, Y. Carcinosarcoma with a large cell neuroendocrine epithelial component: first report of an unusual biphasic tumour of the urinary bladder / Y. Li, J.E. Outman, S.C. Mathur // *J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol.57 (3). – P. 318-320. PMID: 14990609 PMCID: PMC1770225
55. Quek, M.L. Radical cystectomy for primary neuroendocrine tumors of the bladder: the university of southern california experience / M.L. Quek, P.W. Nichols, J. Yamzon et al. // *J. Urol.* – 2005. – Vol.174(1). – P. 93-96. PMID: 15947585 DOI: 10.1097/01.ju.0000162085.20043.1f
56. Lee, K.H. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder / K.H. Lee, S.B. Ryu, M.C. Lee et al. // *Pathol. Int.* – 2006. – Vol. 56(11). – P. 688-693. PMID: 17040293 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2006.02031.x
57. Alijo Serrano, F. Large cell and small cell neuroendocrine bladder carcinoma: immunohistochemical and outcome study in a single institution / F. Alijo Serrano, N. Sanchez-Mora, J. Angel Arranz et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2007. – Vol. 128(5). – P. 733-739. PMID: 17951193 DOI: 10.1309/HTREM6QYQDYGNWYA

58. Akamatsu, S. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder / S. Akamatsu, S. Kanamaru, M. Ishihara et al. // *Int. J. Urol.* – 2008. – Vol.15 (12). – P.1080-1083. doi: 10.1111/j.1442-2042.2008.02168.x. PMID: 19120517
59. Bertaccini, A. Neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: case report and review of the literature / A. Bertaccini, D. Marchiori, A. Cricca et al. // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28(2B). – P.1369-1372. PMID: 18505081
60. Lee, W.J. Cutaneous metastasis from large-cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder expressing CK20 and TTF-1 / W.J. Lee, C.H. Kim, S.E. Chang et al. // *Am. J. Dermatopathol.* – 2009. – Vol. –31(2). – P. 166-169. doi: 10.1097/DAD.0b013e31818eba4c. PMID: 19318803
61. Oshiro, H. Urinary cytologic features of primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: a case report / H. Oshiro, K. Gomi, K. Nagahama et al. // *Acta Cytol.* – 2010. – Vol. 54(3). – P. 303-310. PMID: 20518415 DOI: 10.1159/000325039
62. Tsugu, A. Brain metastasis from large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder / A. Tsugu, M. Yoshiyama, M. Matsumae // *Surg. Neurol. Int.* – 2011. – Vol. 109. – P. 215-218. doi: 10.1007/978-3-211-99651-5_33. PMID: 20960345
63. Abbas, F. Small cell carcinoma of the bladder and prostate / F. Abbas, F. Civantos, P. Benedetto et al. // *Urology.* – 1995. – Vol.46(5). – P. 617-630.
64. Cohen, R.J. The neuroendocrine cell population of the human prostate gland / R.J. Cohen, G. Glezerson, L.F. Taylor et al. // *J. Urol.* – 1993. – Vol.150. – P. 365-368.
65. Epstein, J.I. Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation / J.I. Epstein, M.B. Amin, H. Beltran et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2014. – Vol. 38(6). – P.756-767.
66. Komiya, A. Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer / A. Komiya, H. Suzuki, T. Imamoto et al. // *Int. J. Urol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 37-44.
67. Mucci, N.R. Neuroendocrine expression in metastatic prostate cancer: evaluation of high throughput tissue microarrays to detect heterogeneous protein

expression / N.R. Mucci, G. Akdas, S. Manely et al. // *Hum. Pathol.* – 2000. – Vol. 31. – P. 406-414.

68. Vashchenko, N. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Implications for new treatment modalities / N. Vashchenko, P.A. Abrahamsson // *Eur. Urol.* – 2005. – Vol. 47. – P.147-155.

69. 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

70. Freschi, M. Primary and pure neuroendocrine tumor of the prostate / M. Freschi, R. Colombo, R. Naspro et al. // *Eur. Urol.* – 2004. – Vol. 45. – P.166-169.

71. Giordano, S. A pure primary low-grade neuroendocrine carcinoma(carcinoid tumor) of the prostate / S. Giordano, T. Tolonen, T. Tolonen et al. // *Int. Urol. Nephrol.* – 2010. – Vol. 42. – P. 683-687.

72. Goulet-Salmon, B. Prostatic neuroendocrine tumor in multiple endocrineneoplasia type 2B / B. Goulet-Salmon, E. Berthe, S. Franc et al. // *J. Endocrinol. Invest.* – 2004. – Vol. 27. – P. 570-573.

73. Whelan, T. Primary carcinoid of the prostate in conjunction with multiple endocrine neoplasia IIb in a child / T. Whelan, C.T. Gatfield, S. Robertson et al. // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153. – P.1080-1082.

74. Abrahamsson, P.A. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in clinically localized prostatic carcinoma / P.A. Abrahamsson, A.T. Cockett, P.A. di Sant'Agnes // *Prostate Suppl.* – 1998. – Vol. 8. – P. 37-42.

75. Bonkhoff, H. Neuroendocrine differentiation in human prostate cancer. Morphogenesis, proliferation and androgen receptor status / H. Bonkhoff // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol.12, suppl. 2. – P. S141-144.

76. Hirano, D. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy / D. Hirano, Y. Okada, S. Minei et al. // *Eur. Urol.* – 2004. – Vol. 45. – P. 586-592. discussion 592.

77. 77. Berruti, A. Chromogranin A expression in patients with hormone naive prostate cancer predicts the development of hormone refractory disease / A. Berruti, A. Mosca, F. Porpiglia et al. // *J. Urol.* –2007. – Vol.178. – P. 838-843. quiz 1129.
78. 78. Casella, R. Focal neuroendocrine differentiation lacks prognostic significance in prostate core needle biopsies / R. Casella, L. Bubendorf, G. Sauter et al. // *J. Urol.* – 1998. – Vol. 160. – P. 406-410.
79. 79. Weinstein, M.H. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: enhanced prediction of progression after radical prostatectomy / M.H. Weinstein, A.W. Partin, R.W. Veltri et al. // *Hum. Pathol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 683-687.
80. 80. Bubendorf, L. Ki67 labelling index: an independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy / L. Bubendorf, G. Sauter, H. Moch et al. // *J. Pathol.* – 1996. – Vol.178. – P.437-441.
81. Noordzij, M.A. The prognostic influence of neuroendocrine cells in prostate cancer: results of a long-term follow-up study with patients treated by radical prostatectomy / M.A. Noordzij, T.H. van der Kwast, G.J. van Steenbrugge et al. // *Int. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 62. – P. 252-258.
82. Segawa, N. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation, proliferation activity and androgen receptor expression in prostate cancer / N. Segawa, I. Mori, H. Utsunomiya et al. // *Pathol. Int.* – 2001. – Vol. 51. – P. 452-459.
83. Speights, V.O. Neuroendocrine stains and proliferative indices of prostatic adenocarcinomas in transurethral resection samples / V.O. Speights, M.K. Cohen, M.W. Riggs et al. // *Br. J. Urol.* – 1997. – Vol. 80. – P. 281-286.
84. Bollito, E. Relationship between neuroendocrine features and prognostic parameters in human prostate adenocarcinoma / E. Bollito, A. Berruti, M. Bellina et al. // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12, Suppl. 2. – S159-164.
85. Cohen, R.J. Neuro-endocrine cells--a new prognostic parameter in prostate cancer / R.J. Cohen, G. Glezerson, Z. Haffejee // *Br. J. Urol.* – 1991– Vol. 68. – P. 258-262.

86. Cheville, J.C. Metastatic prostate carcinoma to bone: clinical and pathologic features associated with cancer-specific survival / J.C. Cheville, D. Tindall, C. Boelter et al. // *Cancer*. – 2002. – Vol. 95. – P. 1028-1036.

87. Jiborn, T. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma during hormonal treatment / T. Jiborn, A. Bjartell, P.A. Abrahamsson // *Urol.* – 1998. – Vol. 51. – P. 585-589.

88. Krijnen, J.L. The prognostic value of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate in relation to progression of disease after endocrine therapy / J.L. Krijnen, J.F. Bogdanowicz, C.A. Seldenrijk et al. // *J. Urol.* – 1997. – Vol. 158. – P.171-174.

89. Tarle, M. Acquired neuroendocrine-positivity during maximal androgen blockade in prostate cancer patients / M. Tarle, M.Z. Ahel, K. Kovacic // *Anticancer Res.* – 2002. – Vol. 22. – P. 2525-2529.

90. Wenk, R.E. Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma, and marked hypernatremia / R.E. Wenk, B.S. Bhagavan, R. Levy et al. // *Cancer*. – 1977. – Vol. 40(2). – P.773-778.

91. Marcus, D.M. A comprehensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008 / D.M. Marcus, M. Goodman, A.B. Jani et al. // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2012. – Vol.15. – P. 283-288.

92. Têtu, B. Small cell carcinoma of the prostate. Part I. A clinicopathologic study of 20 cases / B. Têtu, J.Y. Ro, A.G. Ayala et al. // *Cancer*. – 1987. – Vol. 59 (10). – P.1803-1809.

93. Wang, W. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases / W. Wang, J.I. Epstein // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 65-71.

94. Yao, J.L. Small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study / J.L. Yao, R. Madeb, P. Bourne et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2006. – Vol. 30. – P.705-712.

95. Agoff, S.N. Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other extrapulmonary neuroendocrine tumors / S.N. Agoff, L.W. Lamps, A.T. Philip et al. // *Mod. Pathol.* – 2000. – Vol. 13. – P. 238-242.
96. Tomlins, S.A. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer / S.A. Tomlins, D.R. Rhodes, S. Perner et al. // *Science.* – 2005. – Vol. 310. – P. 644-648.
97. Lotan, T.L. ERG gene rearrangements are common in prostatic small cell carcinomas / T.L. Lotan, N.S. Gupta, W. Wang et al. // *Mod. Pathol.* – 2011. – Vol. 24. – P. 820-828.
98. Han, B. Fluorescence in situ hybridization study shows association of PTEN deletion with ERG rearrangement during prostate cancer progression / B. Han, R. Mehra, R.J. Lonigro et al. // *Mod. Pathol.* – 2009. – Vol. 22. – P. 1083-1093.
99. Guo, C.C. TMPRSS2-ERG gene fusion in small cell carcinoma of the prostate / C.C. Guo, J.Y. Dancer, Y. Wang et al. // *Hum. Pathol.* – 2011. – Vol. 42. – P. 11-17.
100. Williamson, S.R. ERG-TMPRSS2 rearrangement is shared by concurrent prostatic adenocarcinoma and prostatic small cell carcinoma and absent in small cell carcinoma of the urinary bladder: Evidence supporting monoclonal origin / S.R. Williamson, S. Zhang, J.L. Yao et al. // *Mod. Pathol.* – 2011. – Vol. 24. – P. 1120-1127.
101. Scheble, V.J. ERG rearrangement in small cell prostatic and lung cancer / V.J. Scheble, M. Braun, T. Wilbertz et al. // *Histopathol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 937-943.
102. Schelling, L.A. Frequent TMPRSS2-ERG rearrangement in prostatic small cell carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization: the superiority of fluorescence in situ hybridization over ERG immunohistochemistry / L.A. Schelling, S.R. Williamson, S. Zhang et al. // *Hum Pathol.* – 2013. – Vol. 44(10). – P. 2227-2233. doi: 10.1016/j.humpath.2013.05.005.
103. Slater, D. Carcinoid tumour of the prostate associated with inappropriate ACTH secretion / D. Slater // *Br. J. Urol.* – 1985. – Vol. 57. – P. 591-592.

104. Deorah, S. Survival of patients with small cell carcinoma of the prostate during 1973–2003: A populationbased study / S. Deorah, M.B. Rao, R. Raman et al. // *BJU Int.* – 2012. – Vol.109. – P. 824-830.
105. Amato, R.J. Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin / R.J. Amato, C.J. Logothetis, R. Hallinan et al. // *J. Urol.* – 1992. – Vol. 147. – P. 935-937.
106. Rubenstein, J.H. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: seven new cases, review of the literature, and discussion of a therapeutic strategy / J.H. Rubenstein, M.J. Katin, M.M. Mangano et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 20. – P. 376-380.
107. Aparicio, A.M. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer / A.M. Aparicio, A.L. Harzstark, PG. Corn et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol.19. – P. 3621-3630.
108. Papandreou, C.N. Results of a phase II study with doxorubicin, etoposide, and cisplatin in patients with fully characterized small-cell carcinoma of the prostate / C.N. Papandreou, D.D. Daliani, P.F. Thall et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 3072-3080.
109. Evans, A.J. Large cell neuroendocrine carcinoma of prostate: a clinicopathologic summary of 7 cases of a rare manifestation of advanced prostate cancer / A.J. Evans, P.A. Humphrey, J. Belani et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2006. – Vol. 30. – P. 684.
110. López-Bonet, E. Solid neuroendocrine breast carcinomas: incidence, clinico-pathological features and immunohistochemical profiling / E. López-Bonet, M. Alonso-Ruano, G. Barraza et al. // *Oncol. Rep.* – 2008. – Vol. 20(6). – P.1369-1374. doi: 10.3892/or_00000154.
111. Günhan-Bilgen, I. Neuroendocrine differentiated breast carcinoma: imaging features correlated with clinical and histopathological findings / I. Günhan-Bilgen, O. Zekioglu, E.E. Ustün et al. // *Eur. Radiol.* – 2003. – Vol. 13(4). – P. 788-793.
112. Weigelt, B. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types / B. Weigelt, H.M. Horlings, B. Kreike et al. // *J. Pathol.* – 2008. – Vol. 216. – P.141-150

113. Cubilla, A.L. Primary carcinoid tumor of breast. A report of eight patients / A.L. Cubilla, J.M. Woodruff // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1977. – Vol.1. – P. 283-292.
114. Feyter, F. Uber die carcinoede Wuchsform des Carcinoma mammae, insbesondere des Carcinoma solidum (gelatinosum) mammae / F. Feyter, G. Hartmann // *Frankfurter Zeitschrift fur Pathologie.* – 1963. – Vol. 73. – P. 24-39.
115. Maluf, H.M. Carcinomas of the breast with endocrine differentiation: a review / H.M. Maluf, F.C. Koerner // *Virchows Arch.* – 1994. – Vol. 425. – P. 449-457.
116. Miramedly, A. Tissue microarray analysis of neuroendocrine differentiation and its prognostic significance in breast cancer / A. Miramedly, S.E. Pinder, A.H. Lee et al. // *Hum. Pathol.* – 2003. – Vol. 34. – P. 101-108.
117. Sapino, A. Expression of the neuroendocrine phenotype in carcinomas of the breast / A. Sapino, L. Righi, P. Cassoni et al. // *Semin. Diagn. Pathol.* – 2001. – Vol. 17. – P. 27-37.
118. Lakhani, Sunil R. The WHO Classification of Tumors of the Breast / S.R. Lakhani // IARC. – 4th ed. – Lyon, 2012. – P. 240.
119. Bing, W. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma / W. Bing, T. Ding, Y. Xing et al. // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116. – P. 4463-4473.
120. Yaren, A. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: a case report / A. Yaren, C. Kelten, M. Akbulut et al. // *Tumori.* – 2007. – Vol. 93(5). – P. 496-498.
121. Woodard, B.H. Adrenocorticotropin production by a mammary carcinoma / B.H. Woodard, G. Eisenbarth, N.R. Wallace et al. // *Cancer.* – 1981. – Vol. 47(7). – P.1823-1827.
122. Kaneko, H. Norepinephrine-producing tumors of bilateral breasts: a case report / H. Kaneko, H. Hojo, S. Ishikawa et al. // *Cancer.* – 1978. – Vol. 41(5). – P. 2002-2007.
123. Coombes, R.C. Secretion of immunoreactive calcitonin by human breast carcinomas / R.C. Coombes, G.C. Easty, S.I. Detre et al. // *Br. Med. J.* – 1975. – Vol. 4(5990). – P. 197-199.

124. Nicoletti, S. Small cell neuroendocrine tumor of the breast in a 40 year-old woman: a case report / S. Nicoletti, M. Papi, F. Drudi, et al. // *J. Med. Case Rep.* –2010. – Vol. 4. – P. 201 doi: 10.1186/1752-1947-4-201.

125. Van Krimpen, C. The prognostic influence of neuroendocrine differentiation in breast cancer: results of a long-term follow-up study / C. Van Krimpen, A. Elferink, C.A. Broodman et al. // *Breast.* – 2004. – Vol. 13. – P. 329-333.

126. Zekioglu, O. Neuroendocrine differentiated carcinomas of the breast: a distinct entity / O. Zekioglu, Y. Erhan, M. Ciris et al. // *Breast.* – 2003. – Vol. 12. – P. 251-257.

127. Schnitt SJ, Collins LC. Biopsy interpretation of the breast. – 2nd Ed.: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – P. 325-328.

128. Eichhorn, J.H. Neuroendocrine tumors of the genital tract / J.H. Eichhorn, R.H. Young // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2001. – Vol. 115, Suppl.1. – P. S94-112.

129. Modlin, I.M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors / I.M. Modlin, K.D. Lye, M. Kidd // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97(4). – P. 934-959. PMID: 12569593 DOI: 10.1002/cncr.11105

130. Talerman, A. Germ cell tumors of the ovary / A. Talerman // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 9(1). – P. 44-47. PMID: 9090481

131. Robert, J. Kurman. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs / Eds. R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Herrington et al. // IARC. – Lyon, 2014. – P. 63-70.

132. Rouzbahman, M. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: select topics / M. Rouzbahman, B. Clarke // *Semin. Diagn. Pathol.* – 2013. – Vol. 30(3). – P.224-233. doi: 10.1053/j.sem dp.2013.06.007. PMID: 24144291

133. Baker, P.M. Ovarian mucinous carcinoids including some with a carcinomatous component: a report of 17 cases / P.M. Baker, E. Oliva, R.H. Young et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2001. – Vol. 25. – P. 557-568.

134. Soga, J. Carcinoids of the ovary: an analysis of 329 reported cases / Soga J, Osaka M, Yakuwa Y // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2000. – Vol. 19. – P.271-280.

135. Robboy, S.J. Insular carcinoid primary in the ovary. A clinicopathologic analysis of 48 cases / S.J. Robboy, H.J. Norris, R.E. Scully // *Cancer*. – 1975. – Vol. 36. – P. 404-418.
136. Davis, K.P. Primary ovarian carcinoid tumors / K.P. Davis, L.K. Hartmann, G.L. Keeney et al. // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 61. – P. 259-265.
137. Robboy, S.J. Insular carcinoid of ovary associated with malignant mucinous tumors / S.J. Robboy // *Cancer*. – 1984. – Vol. 54. – P.2273-2276.
138. Talerman, A. Primary trabecular carcinoid tumor of the ovary / A. Talerman, M.I. Evans // *Cancer*. – 1982. – Vol. 50. – P.1403-1407.
139. Robboy, S.J. Primary trabecular carcinoid of the ovary / S.J. Robboy, R.E. Scully, H.J. Norris // *Obstet. Gynecol.* – 1977. – Vol.49. – P. 202-207.
140. Motoyama, T. Functioning ovarian carcinoids induce severe constipation / T. Motoyama, Y. Katayama, H. Watanabe et al. // *Cancer*. – 1992. – Vol.70. – P. 513-518.
141. Matsuda, K. Strumal carcinoid tumor of the ovary: a case exhibiting severe constipation associated with PYY / K. Matsuda, T. Maehama, K. Kanazawa // *Gynecol. Oncol.* – 2002. – Vol. 87. – P.1.
142. Soslow, R.A. Diagnostic pathology of ovarian tumors / R.A. Soslow, C. Tornos // Springer-Verlag. – 2011. – P. 180-255.
143. Harrison, M.L. Small cell of the ovary, hypercalcemic type—analysis of combined experience and recommendation for management / M.L. Harrison, P. Hoskins, A. du Bois et al. // A GCIIG study. *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 100. – P. 233-238
144. Pruet, K.M. Small-cell carcinoma of the ovary: an aggressive epithelial cancer occurring in young patients / K.M. Pruet, A.N. Gordon, R. Estrada et al. // *Gynecol. Oncol.* – 1988. – Vol. 29. – P. 365-369.
145. Wynn, D. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia causes severe pancreatitis and altered mental status / D. Wynn, G.D. Everett, R.A. Boothby // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 95. – P.716-718.

146. Dykgraaf, R.H. Clinical management of ovarian small-cell carcinoma of the hypercalcemic type: a proposal for conservative surgery in an advanced stage of disease / R.H. Dykgraaf, D. de Jong, M. van Veen et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2009. – Vol.19. – P. 348-353.

147. Patsner, B. Small cell carcinoma of the ovary: a rapidly lethal tumor occurring in the young / B. Patsner, M.S. Piver, S.B. Lele et al. // *Gynecol. Oncol.* – 1985. – Vol. 22. – P. 233-239.

148. Powell, J.L. Uterine and ovarian conservation in advanced small cell carcinoma of the ovary / J.L. Powell, R.D. McAfee, R.C. McCoy // *Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 91. – P. 846-848.

149. Liu, D.M. Minimally invasive techniques in management of hepatic neuroendocrine metastatic disease / D.M. Liu, A. Kennedy, D. Turner et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 32. – P. 200-215.

150. Siperstein, A.E. Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumor metastases / A.E. Siperstein, S.J. Rogers, P.D. Hansen et al. // *Surgery.* – 1997. – Vol.122. – P.1147-1154.

151. Gates, J. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry / J. Gates, G.G. Hartnell, K.E. Stuart et al. // *Radiographics.* – 1999. – Vol.19. – P. 399-414.

152. Kennedy, A.S. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin ⁹⁰Y-microspheres: early results in 148 patients / A.S. Kennedy, W.A. Dezarn, P. McNeillie et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 31. – P. 271-279.

153. Rhee, T.K. ⁹⁰Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience / T.K. Rhee, R.J. Lewandowski, D.M. Liu et al. // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol. 247. – P.1029.

154. Eichhorn, J.H. Primary ovarian small cell carcinoma of pulmonary type. A clinicopathologic, immunohistologic, and flow cytometric analysis of 11 cases / J.H. Eichhorn, R.H. Young, R.E. Scully // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1992. – Vol.16. – P. 926-938.

155. Rubio, A. Ovarian small cell carcinoma of pulmonary type arising in mature cystic teratomas with metastases to the contralateral ovary / A. Rubio, M. Schuldt, C. Chamorro et al. // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2015. – Vol. 23. – P. 388-392.

156. Ikota, H. Malignant transformation of ovarian mature cystic teratoma with a predominant pulmonary type small cell carcinoma component / H. Ikota, K. Kaneko, S. Takahashi et al. // *Pathol. Int.* – 2012. – Vol.62. – P. 276-280.

157. Lim S.C. A case of small cell carcinoma arising in a mature cystic teratoma of the ovary / S.C. Lim, S.J. Choi, C.H. Suh // *Pathol. Int.* – 1998. – Vol. 48. – P. 834-839.

158. Chang, D.H. Small cell carcinoma with neurosecretory granules arising in an ovarian dermoid cyst / D.H. Chang, S. Hsueh, Y.K. Soong // *Gynecol. Oncol.* – 1992. – Vol. 46. – P. 246-250.

159. Grandjean, M. Small cell carcinoma of pulmonary type inside a microinvasive mucinous cystadenocarcinoma of the ovary: a case report / M. Grandjean, L. Legrand, M. Waterkeyn et al. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 426-431.

160. Kurasaki, A. Ovarian pulmonary-type small cell carcinoma: case report and review of the literature / A. Kurasaki, N. Sakurai, Y. Yamamoto et al. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2013. – Vol. 32. – P. 464-470.

161. Mebis, J. Primary ovarian small cell carcinoma of the pulmonary type: a case report and review of the literature / J. Mebis, H. De Raeve, M. Baekelandt et al. // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 25. – P. 239-241.

162. Suzuki, N. A case of pulmonary type of ovarian small cell carcinoma / N. Suzuki, K. Kameyama, T. Hirao et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2007. – Vol. 33. – P. 203-206.

163. Lo Re, G. Extrapulmonary small cell carcinoma: a single-institution experience and review of the literature / G. Lo Re, V. Canzonieri, A. Veronesi et al. // *Ann. Oncol.* – 1994. – Vol. 5. – P. 909-913.

164. Tsolakidis, D. Primary ovarian small cell carcinoma of pulmonary type with enlarged paraaortic lymph node masses: a case report and review of the literature /

D. Tsolakidis, A. Papanikolaou, K. Ktenidis et al. // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 33. – P. 312-315.

165. Reckova, M. Small-cell carcinoma of the ovary with breast metastases: a case report / M. Reckova, M. Mego, K. Rejlekova et al. // *Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 23. – P. 43-45.

166. Reed, N.S. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian small cell cancers / N.S. Reed, P. Pautier, E. Avall-Lundqvist et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2014. – Vol. 24. – S30-34.

167. Crowder, S. Small cell carcinoma of the female genital tract / S. Crowder, E. Tuller // *Semin. Oncol.* – 2007. – Vol. 34. – P.57-63.

168. Fukunaga, M. Small cell neuroendocrine carcinoma of the ovary / M. Fukunaga, Y. Endo, Y. Miyazawa et al. // *Virchows Arch.* – 1997. – Vol. 430. – P. 343-348.

169. Dickersin, G.R. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia: a report of eleven cases / G.R. Dickersin, I.W. Kline, R.E. Scully // *Cancer.* – 1982. – Vol. 49. – P. 188-197.

170. Young, R.H. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases / R.H. Young, E. Oliva, R.E. Scully // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1994. – Vol. 18. – P. 1102-1116.

171. Aguirre, P. Ovarian small cell carcinoma. Histogenetic considerations based on immunohistochemical and other findings / P. Aguirre, A.D. Thor, R.E. Scully // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1989. – Vol. 92. – P.140-149.

172. McCluggage, W.G. An immunohistochemical analysis of ovarian small cell carcinoma of hypercalcemic type / W.G. McCluggage, E. Oliva, L.E. Connolly et al. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2004. – Vol. 23. – P. 330-336.

173. Gadducci, A. Neuroendocrine tumors of the uterine cervix: a therapeutic challenge for gynecologic oncologists / A. Gadducci, S. Carinelli, G. Aletti // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 144. – P. 637-646.

174. Guadagno, E. Neuroendocrine tumours in rare sites: differences in nomenclature and diagnostics-a rare and ubiquitous histotype / E. Guadagno, G. De Rosa, M. Del Basso De Caro // *J. Clin. Pathol.* – 2016. – Vol. 69. – P. 563-574.

175. Mannion, C. Endocrine tumors of the cervix: morphologic assessment, expression of human papillomavirus, and evaluation for loss of heterozygosity on 1p, 3p, 11q, and 17p / C. Mannion, W.S. Park, Y.G. Man et al. // *Cancer.* – 1998. – Vol. 83. – P. 1391-1400.

176. Park, H.J. Papsmear screening for small cell carcinoma of the uterine cervix: a case series and review of the literature / H.J. Park, Y.M. Choi, C.K. Chung et al. // *J. Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 39-43.

177. Moss, E.L. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a review of clinical management and survival / E.L. Moss, P. Pearmain, S. Askew et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2011. – Vol. 21, supplement 3

178. Albores-Saavedra, J. Carcinoid of the uterine cervix: additional observations on a new tumor entity / J. Albores-Saavedra, O. Larraza, S. Poucell et al. // *Cancer.* – 1976. – Vol. 38. – P. 2328-2342.

179. Witkiewicz, A.K. Carcinoma and other tumors of the cervix / A.K. Witkiewicz, T.C. Wright, A. Ferenczy et al. // eds: R.J. Kurman, L.H. Ellenson, B.M. Ronnett // *Blaustein's pathology of the female genital tract.* – 6th ed.– New York: Springer, 2011. – P. 253-304.

180. Rekhi, B. Spectrum of neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix, including histopathologic features, terminology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in a series of 50 cases from a single institution in India / B. Rekhi, B. Patil, K.K. Deodhar et al. // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2013. – Vol.17. – P. 1-9.

181. Masumoto, N. P16 overexpression and human papillomavirus infection in small cell carcinoma of the uterine cervix / N. Masumoto, T. Fujii, M. Ishikawa, et al. // *Hum. Pathol.* – 2003. – Vol. 34. – P.778-783.

182. Conner, M.G. Small cell carcinoma of the cervix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 23 cases / M.G. Conner, H. Richter, C.A. Moran et al. // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2002. – Vol. 6. – P. 345-348.

183. Huntsman, D.G. Small-cell carcinoma of the endometrium. A clinicopathological study of sixteen cases / D.G. Huntsman, P.B. Clement, C.B. Gilks et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1994. – Vol. 18. – P. 364-375.
184. Yamashita, Y. Primary carcinoid tumor of the liver: a case report / Y. Yamashita, M. Takahashi, A. Tsuji et al. // *J. Comput. Tomogr.* – 1986. – Vol. 10. – P. 313-317.
185. Mehta, D.C. An 18-year follow-up of primary hepatic carcinoid with carcinoid syndrome / D.C. Mehta, R.R. Warner, I. Parnes et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 23. – P. 60-62.
186. Asakawa, T. Primary hepatic carcinoid tumor / T. Asakawa, T. Tomioka, K. Abe et al. // *J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 123-127.
187. Pilichowska, M. Primary hepatic carcinoid and neuroendocrine carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical study of five cases / M. Pilichowska, N. Kimura, A. Ouchi et al. // *Pathol. Int.* – 1999. – Vol. 49. – P. 318-324.
188. Ruckert, R.I. Primary hepatic neuroendocrine tumor: successful hepatectomy in two cases and review of the literature / R.I. Ruckert, J.C. Ruckert, Y. Dorffel et al. // *Digestion.* – 1999. – Vol. 60. – P. 110-116.
189. Sano, K. Primary hepatic carcinoid tumors confirmed with long-term follow-up after resection / K. Sano, T. Kosuge, J. Yamamoto et al. // *Hepatogastroenterol.* – 1999. – Vol. 46. – P. 2547-2550.
190. Iwao, M. Primary hepatic carcinoid tumor: case report and review of 53 cases / M. Iwao, M. Nakamuta, M. Enjoji et al. // *Med. Sci. Monit.* – 2001. – Vol. 7. – P. 746-750.
191. Kaya, G. Primary neuroendocrine carcinoma of the liver: an autopsy case / G. Kaya, C. Pasche, M.C. Osterheld et al. // *Pathol. Int.* – 2001. – Vol. 51. – P. 874-878.
192. Iimuro, Y. Primary hepatic carcinoid tumor with metachronous lymph node metastasis after long-term follow up / Y. Iimuro, Y. Deguchi, Y. Ueda et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 1119-11124.
193. Lee, M.J. [Primary neuroendocrine carcinoma of the liver] / M.J. Lee, E. Yu // *Taehan Kan Hakhoe Chi.* – 2002. – Vol. 8. – P. 500-502.

194. Knox, C.D. Long-term survival after resection for primary hepatic carcinoid tumor / C.D. Knox, C.D. Anderson, L.W. Lamps et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 10. – P. 1171-1175.
195. Fenwick, S.W. Hepatic resection and transplantation for primary carcinoid tumors of the liver / S.W. Fenwick, J.I. Wyatt, G.J. Toogood et al. // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 239. – P. 210-219.
196. Abdel Wahab, M. Primary hepatic carcinoid tumor: one Egyptian center experience / M. Abdel Wahab, O. Fathy, N. Elghwalby et al. // *Hepatogastroenterol.* – 2006. – Vol. 53. – P. 33-38.
197. Donadon, M. Liver resection for primary hepatic neuroendocrine tumours: report of three cases and review of the literature / M. Donadon, G. Torzilli, A. Palmisano et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 32. – P. 325-328
198. Gravante, G. Primary carcinoids of the liver: a review of symptoms, diagnosis and treatments / G. Gravante, N. De Liguori Carino, J. Overton et al. // *Dig. Surg.* – 2008. – Vol. 25. – P. 364-368.
199. Zhang, A. Primary hepatic carcinoid tumours: clinical features with an emphasis on carcinoid syndrome and recurrence / A. Zhang, J. Xiang, M. Zhang et al. // *J. Int. Med. Res.* – 2008. – Vol. 36. – P. 848-859.
200. De Liguori Carino, N. Liver transplantation in primary hepatic carcinoid tumor: case report and literature review / N. De Liguori Carino, T.M. Manzia, L. Tariciotti et al. // *Transplant. Proc.* – 2009. – Vol. 41. – P. 1386-1389.
201. Fenoglio, L.M. Primary hepatic carcinoid: a case report and literature review / L.M. Fenoglio, S. Severini, D. Ferrigno et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 2418-2422.
202. Lin C.W. Primary hepatic carcinoid tumor: a case report and review of the literature / C.W. Lin, C.H. Lai, C.C. Hsu et al. // *Cases J.* 2009. – Vol. 2. – P. 90-95.
203. Akahoshi, T. Primary neuroendocrine carcinoma coexisting with hemangioma in the liver: report of a case / T. Akahoshi, H. Higashi, S. Tsuruta et al. // *Surg. Today.* – 2010. – Vol. 40. – P. 185-189.

204. Huang, Y.Q. Primary hepatic neuroendocrine carcinoma: clinical analysis of 11 cases / Y.Q. Huang, F. Xu, J.M. Yang et al. // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2010. – Vol. 9. – P. 44-48.
205. Shetty, P.K. Primary hepatic neuroendocrine tumor: an unusual cystic presentation / P.K. Shetty, S.V. Baliga, K. Balaiah et al. // *Indian J. Pathol. – Microbiol.* – 2010. – Vol. 53. – P. 760-762.
206. Skagias, L. Primary hepatic neuroendocrine tumor with exophytic growth: report of a case with diagnosis by fine needle aspiration biopsy / L. Skagias, O. Vasou, A. Ntinis et al. // *Acta Cytol.* – 2010. – Vol. 54. – P. 202-204.
207. Kai, Yang. Primary hepatic neuroendocrine tumor with multiple liver metastases: A case report with review of the literature / K. Yang, Y.S. Cheng, J.J. Yang et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21(10). – P. 3132-3138. Published online 2015 Mar 14. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.3132
208. Chan, Hyuk Park. Clinical features and outcomes of primary hepatic neuroendocrine carcinomas / C.H. Park, J.W. Chung, S.J. Jang et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 27(8). – P.1306-1311.
209. Pilichowska, M. Primary hepatic carcinoid and neuroendocrine carcinoma: Clinicopathological and immunohistochemical study of five cases / M. Pilichowska, N. Kimura, A. Ouchi et al. // *Pathol. Int.* – 1999. – Vol. 49. – P. 318-324.
210. Pearse AGE, Takor-Takor T. Embryology of the diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides / A.G.E. Pearse, T. Takor-Takor // *Fed. Proc.* – 1979. – Vol. 38. – P.2288-2294.
211. Solcia E, Kloepfel G, Sobin LH. WHO histological typing of endocrine tumors. – 2nd ed. – New York: Springer-Verlag, 2000.
212. Benjamin, Quartey. Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor: What Do We Know Now? / B. Quartey // *World J. Oncol.* – 2011. – Vol. 2(5). – P. 209-216. Published online 2011 Oct doi: 10.4021/wjon341w
213. Park, C.H. Clinical features and outcomes of primary hepatic neuroendocrine carcinomas / C.H. Park, J.W. Chung, S.J. Jang et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 27(8). – P.1306-1311.

214. WHO Classification of Tumours Editorial Board. – 5th ed. – Vol 1. Digestive System Tumours. – Lyon (France) : International Agency for Research on Cancer, 2019.

215. Choi, G.H. Collision tumor of hepatocellular carcinoma and neuroendocrine carcinoma involving the liver: case report and review of the literature / G.H. Choi, S.Y. Ann, S.I. Lee et al. // *World J. Gastroenterol.* –2016. – Vol. 22(41). – P. 9229-9234. doi: 10.3748/wjg.v22.i41.9229.

216. Nikfarjam M. Primary hepatic carcinoid tumours / M. Nikfarjam, V. Muralidharan, C. Christophi // *HPB (Oxford)*. – 2004. – Vol. 6(1). – P. 13-17.

217. Gravante, G. Primary carcinoids of the liver: a review of symptoms, diagnosis and treatments / G. Gravante, N. De Liguori Carino, J. Overton et al. // *Dig. Surg.* – 2008. – Vol. 25(5). – P. 364-368. doi: 10.1159/000167021.

218. Fenwick, S.W. Hepatic resection and transplantation for primary carcinoid tumors of the liver / S.W. Fenwick, J.I. Wyatt, G.J. Toogood et al. // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 239(2). – P. 210-219. doi: 10.1097/01.sla.0000109155.89514.42.

219. Barsky, S.H. Hepatocellular carcinoma with carcinoid features / S.H. Barsky, I. Linnoila, T.J. Triche et al. // *Hum. Pathol.* – 1984. – Vol. 15(9). – P. 892-894. doi: 10.1016/S0046-8177(84)80152-5.

220. Andreola, S. A clinicopathologic study of primary hepatic carcinoid tumors / S. Andreola, L. Lombardi, R.A. Audisio et al. // *Cancer.* – 1990. – Vol. 65(5). – P. 1211-1218. doi: 10.1002/1097-0142(19900301)65:5<1211::AID-CNCR2820650530>3.0.CO;2-M.

221. Sengoz, M. Extrapulmonary small cell carcinoma: multimodality treatment results / M. Sengoz, U. Abacioglu, T. Salepci et al. // *Tumori.* – 2003. – Vol. 89(3). – P. 274-277.

222. Kim, Y.H. Extrapulmonary small-cell carcinoma of the liver / Y.H. Kim, R. Kwon, G.J. Jung et al. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2004. – Vol. 11(5). – P. 333-337. doi: 10.1007/s00534-004-0904-9.

223. Ryu, S.H. A case of primary small cell carcinoma of the liver / S.H. Ryu, S.Y. Han, S.H. Suh et al. // *Korean J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 11(3). – P. 289-292.

224. Choi, S.J. Extrapulmonary small cell carcinoma of the liver: clinicopathological and immunohistochemical findings / S.J. Choi, J.M. Kim, J.Y. Han et al. // *Yonsei Med. J.* – 2007. – Vol. 48(6). – P. 1066-1071. doi: 10.3349/ymj.2007.48.6.1066.

225. Kim, K.J. [A case of primary small cell neuroendocrine carcinoma of the liver] / K.J. Kim, H.J. Yim, M.J. Kim et al. // *Korean J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 48(1). – P. 37-41.

226. Lileswar, Kaman. Primary Small Cell Carcinoma of Liver: A Rare Tumor / L. Kaman, J. Iqbal, M. Pall et al. // *Gastroenterol. Res.* – 2010. – Vol. 3(4). – P. 180-184. doi: 10.4021/gr2010.06.215w PMID: PMC5139740 PMID: 27942302

227. Pavel, M. ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary / M. Pavel, E. Baudin, A. Couvelard et al. // *Neuroendocrinol.* – 2012. – Vol. 95. – P.157-176.

228. Capurso, G. Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases / G. Capurso, M. Rinzivillo, R. Bettini et al. // *Br. J. Surg.* – 2012. – Vol. 99. – P. 1480-1486.

229. Keutgen, X.M. Resection of primary tumor site is associated with prolonged survival in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors / X.M. Keutgen, N. Nilubol, J. Glanville et al. // *Surg.* – 2016. – Vol.159. – P. 311-318.

230. Gabriel, M. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT / M. Gabriel, C. Decristoforo, D. Kendler et al. // *J. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 48. – P. 508-518.

231. Kowalski, J. Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D Phe (1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT: first results in patients with neuroendocrine tumors / J. Kowalski, M. Henze, J. Schuhmacher et al. // *Mol. Imaging. Biol.* – 2003. – Vol. 5. – P. 42-48.

232. Buchmann, I. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours / I. Buchmann, M.

Henze, S. Engelbrecht, et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2007. – Vol. 34. – P.1617-1626.

233. Yi-Zarn, Wang. Neuroendocrine tumors (NETs) of unknown primary: is early surgical exploration and aggressive debulking justifiable? / Y.Z. Wang, A. Chauhan, J. Rau et al. // *Chin. Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 5(1). – P. 4. doi:10.3978/j.issn.2304-3865.2016.02.03.