

Нейроэндокринные опухоли влагалища

С.О. Никогосян, Т.Ш. Тагибова, О.А. Анурова, А.А. Маркович, Л.И. Короленкова, В.В. Кузнецов
ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Седа Овиковна Никогосян sic4@yandex.ru

В статье освещены наиболее важные топографо-анатомические и гистологические характеристики влагалища, представлены общие сведения по эпидемиологии первичного рака влагалища (РВ), правилам его стадирования, описаны часто встречающиеся морфологические варианты данной опухоли, указаны свойства и особенности течения нейроэндокринных опухолей (НЭО), включая наиболее частые проявления карциноидного синдрома и симптомов гиперсекреции опухолью ряда биологически активных веществ. Указаны наиболее частые места локализации НЭО, правила классификации в зависимости от степени дифференцировки и митотической активности опухолевых клеток, основные методы биохимической и радиологической диагностики. Подробно описаны иммуногистохимические маркеры НЭО, позволяющие поставить диагноз РВ, их физиологическая роль, чувствительность и специфичность, а также возможность определения в биологических средах организма в целях повышения осведомленности врачей, указаны основные аспекты иммуногистохимического окрашивания опухолей. Указана роль циркулирующих опухолевых клеток как перспективного метода уточнения распространенности НЭО. Представлены эпидемиологические сведения по развитию НЭО влагалища, обобщены имеющиеся сведения по их клиническому течению и результатам лечения. Представлены современные рекомендации по необходимому объему лечения, в том числе уточнены роль хирургического вмешательства и необходимый объем в случае целесообразности его проведения. На современном уровне изложены рекомендации по химиотерапевтическому лечению мелкоклеточных опухолей, в том числе РВ, включая особенности ведения пациентов с рецидивами опухоли в зависимости от сроков их развития.

Ключевые слова: рак влагалища, нейроэндокринные опухоли, мелкоклеточный рак, карциноидный синдром, хромогранин, синаптофизин, серотонин, циркулирующие опухолевые клетки, циклооксигеназа, нейрон-специфическая енолаза, лечение мелкоклеточного рака, химиотерапия

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-76-86

Neuroendocrine tumors of the vagina

S.O. Nikogosyan, T.Sh. Tagibova, O.A. Anurova, A.A. Markovich, L.I. Korolenkova, V.V. Kuznetsov
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

The paper covers the most important topographic-anatomic and histological characteristics of the vagina, gives general information on the epidemiology of primary vaginal cancer (VC), on the rules of its staging, describes the frequently encountered morphological types of this tumor, and indicates the properties and features of the course of neuroendocrine tumors (NETs), including the most common manifestations of carcinoid syndrome and the symptoms of tumor hypersecretion of a number of biologically active substances. It also indicates the most common sites of NETs, the rules of their classification according to the grade and mitotic activity of tumor cells, as well as major methods for biochemical and radiological diagnosis. The immunohistochemical NET markers that can diagnose VC, their physiological role, sensitivity, and specificity, as well as the possibility of determining them in the body's biological environments in order to increase physicians' awareness are described in detail and the main aspects of tumor immunohistochemical staining are denoted. The role of circulating tumor cells as a promising method to specify the extent of NETs is defined. The paper gives epidemiological information on the development of vaginal NET and summarizes the available data by their clinical course and treatment results. It provides current guidelines on the required treatment volume and specifies the role of surgical intervention and the necessary volume if the intervention is expedient. It sets forth the up-to-date guidelines for chemotherapy for small cell tumors, as well as VC, which includes the specific features of managing patients with tumor recurrences depending on the time of their development.

Key words: vaginal cancer, neuroendocrine tumors, small cell carcinoma, carcinoid syndrome, chromogranin, synaptophysin, serotonin, circulating tumor cells, cyclooxygenase, neuron-specific enolase, treatment for small cell carcinoma, chemotherapy

Злокачественные опухоли влагалища относятся к категории редких новообразований женских половых органов. На долю первичного рака влагалища (РВ) приходится всего 1–2 % от общего количества злокачественных новообразований этой локализации. Чаше наблюдается вторичное опухолевое поражение влага-

лища, возникающее в процессе распространения и метастазирования злокачественных опухолей других органов. Наиболее часто поражение влагалища наблюдается при злокачественных новообразованиях органов женской репродуктивной системы (яичники, фаллопиевы трубы, эндометрий, шейка матки, вульва),

мочевыводящих путей (почки, мочевого пузыря, уретра) и желудочно-кишечного тракта. Тем не менее в последнее время наблюдается рост заболеваемости первичным РВ. Так, в 1998 г. в США частота развития этого заболевания составляла всего 0,18 на 100 тыс. женского населения, а в 2003 г. этот показатель возрос до 0,69. В отличие от рака шейки матки, более чем у 50 % пациенток РВ диагностируется в возрасте старше 70 лет, по этой причине РВ считается болезнью пожилых [1].

До 50 % пациенток с установленным диагнозом РВ в анамнезе имеют выполненную гистерэктомию. Возможным объяснением этого феномена служит тот факт, что в соответствии с классификацией Международной федерации акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) новообразования, поражающие влагалище, следует классифицировать как РВ только в тех случаях, когда первичная опухоль явно исходит из вагины. Опухоли, вовлекающие шейку матки, следует классифицировать как первичный рак шейки матки. При дистальном росте в случае вовлечения вульвы опухоль следует классифицировать как первичный рак вульвы. Таким образом, возможно, что многие опухоли, расцениваемые как рак шейки матки, на самом деле исходят из верхней части влагалища [2].

С точки зрения топографической анатомии влагалище представляет собой полый мышечный орган, расположенный между мочевым пузырем и прямой кишкой. От мочевого пузыря и уретры оно отграничено прослойкой соединительной ткани. Эта прослойка образует также пузырно-влагалищную и прямокишечно-влагалищную перегородки. В своей верхней четверти влагалище отграничено от прямой кишки прямокишечно-маточным углублением, в литературе также именуемым дугласовым пространством или cul-de-sac [3].

Вследствие разнообразия клеточного состава в стенке влагалища могут возникать различные по гистогенезу злокачественные опухоли.

Влагалище состоит из 2 плотно связанных между собой слоев: внутреннего, который представлен слизистой оболочкой, и наружного, состоящего из мышечных волокон. Выделяют также адвентициальную оболочку, покрывающую влагалище снаружи. Слизистая оболочка состоит из многослойного плоского неороговевающего эпителия (некоторыми авторами обозначается как частично ороговевающий, так как в клетках поверхностного слоя эпителия содержатся гранулы кератогиалина, но полного орогования клеток эпителия в норме не происходит [4]). В эпителии влагалища различают 3 слоя: базальный, промежуточный и поверхностный. Эпителий слизистой оболочки влагалища претерпевает циклические изменения в последовательных фазах менструального цикла. После периода поло-

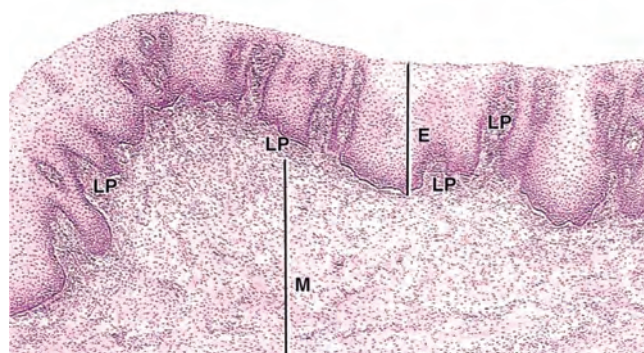


Рис. 1. Слизистая оболочка влагалища [5]: E – epitelium, неороговевающий плоскоклеточный эпителий; LP – lamina propria, собственная пластинка; M – muscular layer, мышечный слой, представленный пучками гладких мышечных волокон, организованных циркулярно возле слизистой оболочки и продольно возле адвентициальной оболочки

вого созревания в поверхностном слое резко возрастает концентрация гликогена, которая в дальнейшем изменяется в зависимости от фазы менструального цикла, достигая максимума к моменту овуляции и минимума к концу цикла. Влагалищный эпителий не претерпевает других выраженных циклических изменений, однако при повышении концентрации прогестерона в плазме крови усиливаются процессы слушивания эпителия [5]. Нормальная микрофлора влагалища, в особенности *Lactobacillus acidophilus*, способна расщеплять гликоген до лактата. Физиологические последствия этого расщепления – создание кислой среды (pH ~ 3), при которой подавляется рост патогенной микрофлоры, кроме того, имеются сведения, что молочная кислота необходима для жизнедеятельности сперматозоидов [4]. Под плоскоклеточным эпителием находится собственная пластинка слизистой оболочки влагалища, содержащая большое количество эластических волокон, врастающих в эпителиальный слой (рис. 1). Нормальная слизистая оболочка содержит большое количество иммунных клеток, в основном лейкоцитов и нейтрофилов [5].

Мышечный слой влагалища представлен гладкомышечной тканью, образующей толстый продольный наружный слой и тонкий внутренний, состоящий из циркулярных мышечных волокон. Волокна, образующие продольный слой, являются продолжением поверхностных волокон тела матки. Адвентициальная оболочка представлена рыхлой соединительной тканью, в которой находятся развитые сосудистые сплетения [6].

Гистологические варианты РВ представлены в табл. 1. До 83 % наблюдений развития РВ приходится на плоскоклеточный рак, примерно в 9,6 % отмечается развитие аденокарциномы, в 3,3 % – меланомы, в 3,1 % – саркомы. Остальные гистологические подтипы встречаются крайне редко: недифференцированные опухоли – в 0,6 % наблюдений, мелкоклеточные опухоли – 0,4 %, лимфома – 0,3 %, карциноид – 0,1 % [1].

Таблица 1. Гистологическая классификация опухолей влагалища (ВОЗ, 2003) [7]

Эпителиальные опухоли	Мезенхимальные опухоли и опухолеподобные заболевания
Опухоли из плоскоклеточного эпителия: ороговевающие; неороговевающие; базалоидные; бородавчатые	Ботриоидная саркома
Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия: вагинальная интраэпителиальная неоплазия III степени	Лейомиосаркома
Плоскоклеточный рак <i>in situ</i>	Эндометриоидная стромальная саркома низкой степени злокачественности; недифференцированная саркома; лейомиома
Доброкачественные плоскоклеточные опухоли: кондилома; плоскоклеточная папиллома; фиброэпителиальный полип	Генитальная рабдомиома
Опухоли из железистого эпителия: светлоклеточная, эндометриоидная, муцинозная, мезонефральная аденокарциномы; папиллома Мюллера	Глубокая ангиомиксома
Аденомы, не классифицированные в других рубриках: тубулярная; тубуло-ворсинчатая; ворсинчатая	Послеоперационный веретенчатый узел
Другие эпителиальные опухоли: аденоплоскоклеточная и аденоидная кистозная карциномы; карциноид; мелкоклеточный рак; недифференцированный рак	Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли: карциносаркома (смешанная злокачественная опухоль Мюллера, метапластическая саркома); аденосаркома; смешанная злокачественная опухоль, напоминающая синовиальную саркому; смешанная доброкачественная опухоль
	Меланоцитарные опухоли: злокачественная меланома; голубой невус; меланоцитарный невус
	Герминогенные опухоли: дермоидные кисты; опухоли из желточного мешка; периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли
	Прочие опухоли: Юинга; аденоматозная
	Опухоли из кроветворной и лимфоидной тканей
	Злокачественная лимфома
	Вторичные опухоли

При микроскопическом исследовании плоскоклеточный РВ ничем не отличается от плоскоклеточных опухолей иной локализации. В случае выявления аденокарциномы необходимо проводить дифференциальный диагноз с метастазом первичной опухоли другой локализации. Гистологические подтипы первичной аденокарциномы влагалища включают светлоклеточный, муцинозный, папиллярный, недифференцированный и адено-плоскоклеточный рак. Показано, что аденокарцинома влагалища ассоциирована с менее

благоприятным прогнозом по сравнению с плоскоклеточным раком. Считается, что меланома влагалища развивается из очагов меланоза или атипичной меланоцитарной гиперплазии и наблюдается, как правило, в дистальной трети органа. Около 2/3 сарком влагалища представлены лейомиосаркомами, кроме того, описаны злокачественные смешанные опухоли Мюллера, а также другие гистологические подтипы [8]. Карциноиды и мелкоклеточные опухоли относятся к семейству нейроэндокринных опухолей (НЭО).

НЭО – разнородная группа заболеваний, возникающих из клеток диффузной нейроэндокринной системы (также называемой APUD-системой). Ее клетки присутствуют во всех органах и тканях в виде отдельных клеток или скоплений их мономорфных групп. Они играют роль нейрогенного и гормонального звеньев управления всеми органами и системами. Клетки диффузной нейроэндокринной системы способны синтезировать, накапливать и секретировать различные биогенные амины и/или пептидные гормоны, в том числе серотонин, гистамин, ацетилхолин, гормоны аденогипофиза, щитовидной и паращитовидных желез, гастропанкреатические гормоны. Секретируемые ими вещества могут оказывать как местное, паракринное, так и дистанционное, эндокринное воздействие на организм. В настоящее время идентифицировано около 60 типов клеток диффузной эндокринной системы, которые локализуются в центральной нервной системе, железах внутренней секреции, желудочно-кишечном тракте, бронхолегочной системе, мочевыделительной и половой системах, коже, тимусе, плаценте и т. д. [9, 10].

НЭО наиболее часто возникают в дыхательных путях (легких или бронхах), тонкой кишке, аппендиксе, прямой кишке, тимусе и поджелудочной железе. Реже встречаются опухоли эндокринных органов, например паращитовидных и щитовидной желез, надпочечников и гипофиза. По данным отечественных авторов, на долю НЭО желудочно-кишечного тракта приходится 73,4 %, бронхолегочной системы – 25,1 %. Всего 0,92 % наблюдений развития НЭО приходится на женские половые органы [11].

Прогноз и тактика лечения НЭО зависят от гистологического подтипа и первичной локализации опухоли. Выделяют высоко- и умеренно дифференцированные (карциноиды, включая атипические) и низкодифференцированные (мелкоклеточные и крупноклеточные) опухоли. Последние по своим биологическим свойствам и клиническому течению ближе к мелкоклеточному раку легких, характеризуются высокоагрессивным течением и требуют применения комбинированных методов лечения. Высоко- и низкодифференцированные НЭО объединяются в 1 группу исключительно по причине экспрессии ими маркеров нейроэндокринной дифференцировки, например синаптофизина и хромогранина. Мелкоклеточный РВ характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом, 85 % пациенток умирают в течение первого года с момента установления диагноза [12].

Согласно Базе данных эпидемиологии, выживаемости и конечных исходов (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER), в период с 1973 по 2002 г. на долю НЭО пришлось только 2,2 % от общего числа выявленных новообразований в мире. Вне зависимости от локализации отмечается тенденция к повыше-

нию числа случаев развития НЭО человека в течение последних 30 лет. Ежегодный прирост составляет 3 % [13]. Причины подобного роста на данный момент не ясны, одним из возможных объяснений является улучшение диагностики и широкое внедрение иммуногистохимических методов исследования, но возможно и истинное повышение заболеваемости.

У некоторых пациентов с НЭО отмечаются симптомы гиперсекреции опухолью определенных гормонально-активных веществ, которые могут включать проявления карциноидного синдрома. Они включают диарею, приливы, симптомы обструкции дыхательных путей и поражения сердца. Приливы являются наиболее частым симптомом, отмечающимся у 94 % пациентов, патогенез их развития связан с повышением секреции тахикининов, гистамина и серотонина. Наиболее часто в процесс вовлекаются кожа грудной стенки, лицо и шея, развитие может провоцироваться приемом определенных видов пищевых продуктов (орехи, сыры, алкоголь) или воздействием стрессовых факторов. Диарея наблюдается у 80 % пациентов с карциноидным синдромом и, по-видимому, преимущественно связана с продукцией опухолью серотонина, также предполагается роль гистамина, калликреина, простагландина, субстанции P и мотилина. Поражение сердца наблюдается примерно у 40 % пациентов с данным синдромом и характеризуется появлением карциноидных бляшек в различных отделах эндокарда, в том числе в области трехстворчатого и митрального клапанов. Данные бляшки являются следствием повышения синтеза коллагена и процессов фиброобразования под влиянием серотонин-индуцированной продукции факторов роста. При тяжелом поражении клапанов может потребоваться проведение операции в целях их замены. Симптомы нарушения дыхания проявляются примерно у 10 % пациентов с карциноидным синдромом, наиболее часто приступы развиваются на фоне приливов. Стоит отметить, что в отличие от типичных приступов бронхиальной астмы выраженной эффективности применения β_2 -агонистов не происходит [14].

Выделяют 3 основные гистологические группы: низкой (G1), умеренной (G2) и высокой (G3) степени злокачественности. Биологические свойства опухоли коррелируют с митотической активностью и индексом пролиферации Ki-67 [15]. В классификацию НЭО ВОЗ включены данные показатели. Множество исследований подтвердили, что повышение митотической активности и значения Ki-67 ассоциировано с менее благоприятным прогнозом. В соответствии с классификацией ВОЗ, высокодифференцированные НЭО (типичные карциноиды) характеризуются низкой митотической активностью (≤ 2 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении (ПЗБУ)) и индексом Ki-67 $< 3\%$, как правило, такие опухоли являются

локализованными (T1–2N0M0). Умеренно дифференцированные опухоли (атипичные карциноиды) характеризуются митотической активностью от 2 до 20 митозов в 10 ПЗБУ и индексом Ki-67 от 3 до 20 % и могут поражать лимфатические узлы. Термин «карциноид» не применяется по отношению к НЭО высокой степени злокачественности, к ним относятся мелкокле- точные и крупноклеточные карциномы. Для таких опухолей характерна высокая митотическая актив- ность (> 20 митозов в 10 ПЗБУ), индекс Ki-67 > 20 % и диссеминированное течение процесса с ростом от- даленных метастазов [16]. Опухоли влагалища с фе- нотипом клеток Меркеля также отличаются крайне агрессивным течением [17]. В отличие от карциноидов, НЭО высокой степени злокачественности, как правило, не секретируют гормонально-активные вещества [12], однако описано наблюдение развития мелкоклеточного РВ с гиперсекрецией адренокорти- котропного гормона [18].

Мелкоклеточные опухоли влагалища являются крайне редким видом злокачественных новообразова- ний. С гистологической точки зрения подобные опу- холи неотличимы от нейроэндокринных мелкоклеточ- ных карцином легкого и шейки матки и, подобно им, могут расти в окружении плоскоклеточных элементов и элементов аденокарциномы [19].

В современной англоязычной литературе описано всего 27 наблюдений развития мелкоклеточного РВ. Немногочисленные публикации, которые носят опи- сательный характер единичных наблюдений НЭО вла- галища, указывают на то, что в этом органе выявляет- ся только мелкоклеточный рак [20].

Этиология и патогенез НЭО влагалища во многом остаются неясными. В доклинических исследованиях показано возможное повышение риска развития мел- коклеточных опухолей под влиянием никотина [21].

Большинство пациенток со злокачественными новообразованиями влагалища обращаются за меди- цинской помощью с жалобами на болезненные выде- ления из влагалища кровянистого или иного характе- ра, в том числе возникающие после полового акта. Тем не менее до 14 % пациенток не предъявляют ка- ких-либо специфических жалоб, диагноз устанавли- вается в ходе рутинного обследования. В отличие от рака шейки матки в силу топографо-анатомических особенностей при РВ жалобы на нарушения моче- испускания возникают относительно рано. До 5 % пациенток предъявляют жалобы на тазовые боли, ко- торые являются следствием выхода опухоли за преде- лы влагалища. Большинство опухолей расположено в верхней трети влагалища, как правило, в области купола или на задней стенке. Тем не менее стоит от- метить, что при ранних стадиях опухолевого процесса и локализации в нижней трети влагалища опухоль может остаться незамеченной, будучи прикрытой



Рис. 2. Макроскопический вид мелкоклеточного РВ

смотровым зеркалом в ходе гинекологического осмо- тра [22]. Для гистологической верификации диагноза проводится биопсия подозрительного участка. У па- циенток с патологическими результатами мазка по Папаниколау и отсутствием выявляемой опухоли требуется проведение тщательной кольпоскопии с широким использованием раствора Люголя. Харак- терный макроскопический вид мелкоклеточного РВ представлен на рис. 2.

Мелкоклеточный РВ по своей микроскопической структуре схож с мелкоклеточным раком легкого. При световой микроскопии опухоль представлена не- большими голубыми клетками, которые могут быть рас- положены в виде островков, трабекул, а также форми- ровать сетчатые или солидные структуры. Они отличаются большой величиной ядерно-цитоплазмати- ческого соотношения, визуализируется гиперхромати- ческое ядро с множественными митозами и крайне скудный ободок цитоплазмы, ядрышко едва заметное или отсутствует, встречаются обширные поля некроза (рис. 3).

Основными иммуногистохимическими маркерами мелкоклеточного рака являются хромогранин А (ХГА), нейрон-специфическая енолаза (NSE) и цитокера- тин-20.

Семейство гранинов состоит из 8 представителей: ХГА, ХГВ и ХГС (другое название – секретогранин II), секретогранинов III (1B1075), IV (HISL-19), V (7B2) и VI (NESP55), а также нейросекреторного белка VGF. Все гранины являются белками с молекулярной мас- сой от 27 до 100 кДа и содержат около 10 % остатков кислых аминокислот (глутамат или аспаргат). В норме гранины играют важную роль в процессах образова- ния, созревания, внутриклеточной транспортировки и экзоцитоза секреторных гранул практически во всех нейронах и нейроэндокринных клетках. Эти протеины накапливаются преимущественно в крупных секретор-

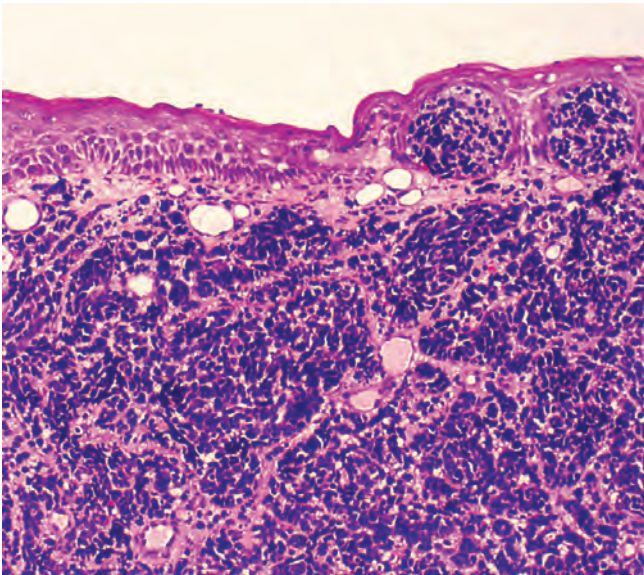


Рис. 3. Микроскопическая картина мелкоклеточного РВ

ных везикулах с оптически плотными ядрами и способны при специфической стимуляции секретироваться в кровь совместно с пептидными гормонами и аминами. Таким образом, концентрацию гранинов возможно определять не только в жидких средах организма (крови, лимфе, межклеточной жидкости), но и непосредственно в тканях в ходе проведения иммуногистохимического исследования. ХГА, как и все другие гранины, является молекулой-предшественником. В результате посттрансляционных изменений, в частности расщепления специфическими эндогенными протеазами, его молекула распадается на несколько более мелких пептидов, среди которых выделяют панкреастатин, катестатин и вазостатины I и II. Известно, что многие биологические эффекты, которые ранее связывались непосредственно с ХГА, например регуляция секреции других гормонов и обмена веществ, вазомоторные реакции, влияние на репродуктивную систему, на самом деле обусловлены биологической активностью продуктов его ферментативного расщепления [23, 24]. ХГА является важным маркером НЭО вне зависимости от их локализации [25]. Установлено также, что концентрация ХГА коррелирует с распространенностью опухоли, увеличиваясь по мере ее прогрессирования [26]. Диагностическая значимость ХГА при НЭО весьма велика, специфичность и чувствительность достигают 86–91 и 68–81 % соответственно [27, 28]. При положительной реакции на ХГА в толще клеток обнаруживается характерное окрашивание, свидетельствующее о его экспрессии опухолью (рис. 4). В зависимости от используемого метода окраски иммуногистохимическая реакция на ХГА может выглядеть по-разному. Так, например, при использовании антител, конъюгированных с пероксидазой, и аминоэтилкарбазола при све-

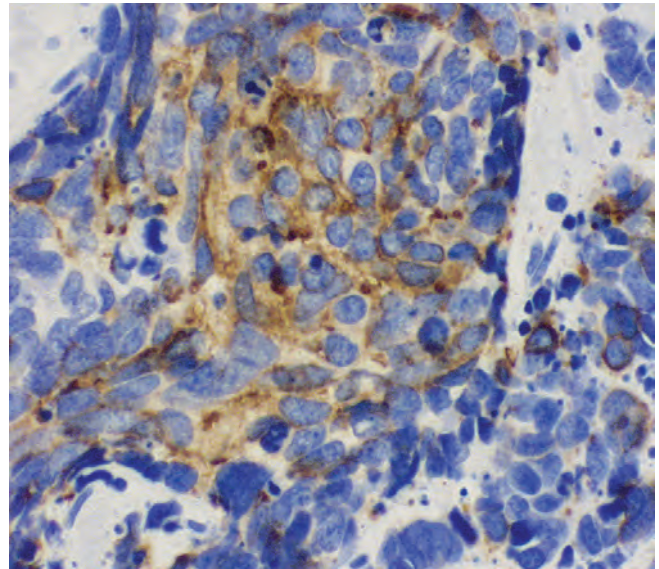


Рис. 4. Микроскопическая картина реакции на ХГА

товой микроскопии выявляется красное или — в случае применения диаминобензидина — коричневое окрашивание цитоплазмы клеток, экспрессирующих ХГА. Аналогичные конъюгированные антитела доступны для выявления и окрашивания всех остальных маркеров НЭО, обсуждаемых ниже.

NSE — гликолитический нейрон-специфический изофермент енолазы. Он присутствует в нормальных нейронах и нейроэндокринных клетках, таких как хромоафинные клетки мозгового вещества надпочечников, парафолликулярных клетках, а также в клетках щитовидной железы и т. д. Повышение концентрации NSE в плазме крови наблюдается при различных состояниях и заболеваниях, включая септический шок, пневмонию, травмы нервной системы и другие состояния. Концентрация NSE в цереброспинальной жидкости возрастает при цереброваскулярном менингите, диссеминированном энцефалите, инфарктах, субарахноидальных кровоизлияниях и травмах головы. В клетках некоторых злокачественных опухолей, в том числе НЭО, отмечается повышенная экспрессия NSE, следствием чего является высокая скорость гликолиза. Кроме того, повышенная экспрессия NSE наблюдается при мелкоклеточных опухолях, медулярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме, а также НЭО желудочно-кишечного тракта и опухолях нервной системы. Повышение активности NSE обнаружено у 64–88 % первичных пациентов с мелкоклеточным раком легкого (рис. 5).

Данные разных авторов свидетельствуют об особой прогностической значимости NSE у пациентов с мелкоклеточным раком легкого. Активность NSE коррелирует с клиническим статусом больных: ремиссией, стабилизацией, прогрессированием, рецидивом мелкоклеточного рака легкого с высокой точностью (91–

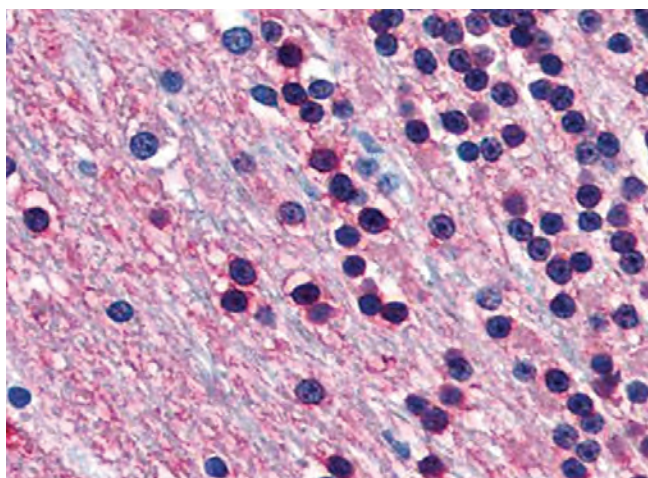
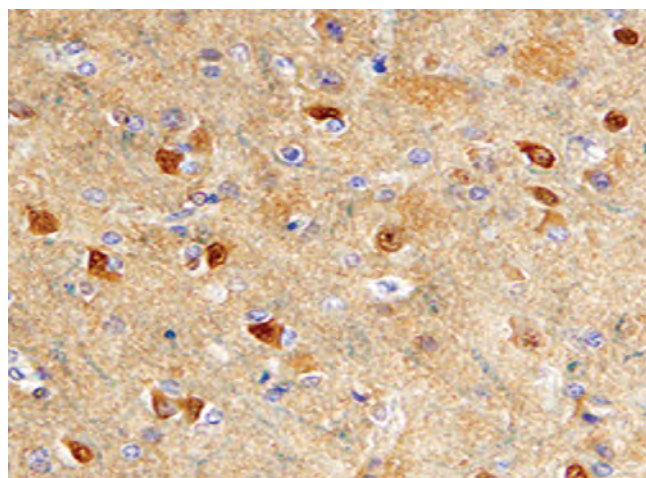


Рис. 5. Микроскопическая картина реакции на NSE

95 %). В процессе химиотерапии, при ее эффективности, у пациентов с мелкоклеточным раком легкого активность NSE снижается вплоть до нормальных значений примерно в 80 % наблюдений, а при развитии резистентности опухоли к проводимому лечению наблюдается рост активности фермента. У 75–85 % больных опухолями нейроэктодермального происхождения (нейробластомами, медуллобластомами, ретинобластомами) отмечается возрастание уровня NSE. Для иммуногистохимической оценки экспрессии NSE доступен широкий набор антител [29–32].

Синаптофизин является трансмембранным гликопротеидом, который впервые был выделен из нейронов головного и спинного мозга, нейромышечных соединений и сетчатки глаза. Данное вещество присутствует в клетках поджелудочной железы, медуллярного вещества надпочечников, других нейроэндокринных клетках. Предполагается участие синаптофизина в образовании синаптических везикул и высвобождении нейротрансмиттеров. Он выявляется в нормальных нейроэндокринных клетках, а также в клетках НЭО. Оценка распределения синаптофизина может быть полезной при изучении степени дифференцировки и функциональной активности исследуемых клеток [33].

Одними из важных иммуногистохимических маркеров НЭО являются цитокератины. Как известно, основу цитоскелета составляют волокнистые белковые структуры, диаметр которых не превышает 12 нм. Эти структуры получили название промежуточных филаментов, которые разделяют на 5 классов: цитокератин, виментин, десмин, глиальные филаменты и нейрофиламенты. Цитокератины представляют собой белки промежуточных филаментов цитоскелета эпителиальных клеток. Выделяют 2 типа белков этого семейства: кислотные (KRT9–20) и основные/нейтральные (KRT1–8) цитокератины. Они являются не только белками цитоскелета, регулируемые посттрансляционными модификациями, но и регуляторами клеточ-



ных сигналов. Во многих типах злокачественных клеток наблюдается повышение экспрессии белков этого класса (рис. 6).

Цитокератины циркулируют в крови в виде протеолитически деградировавших белковых комплексов, что дает возможность использовать их для ранней диагностики различных форм рака, а также мониторинга лечения и прогноза [34].

В последнее время внимание исследователей привлек к себе новый биомаркер, обладающий потенциальной прогностической значимостью при различных злокачественных новообразованиях, — циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК). Результаты недавнего исследования, посвященного роли определения ЦОК для оценки прогноза заболевания у пациентов с НЭО, показали, что в крови 49 % больных на 7,5 мл крови

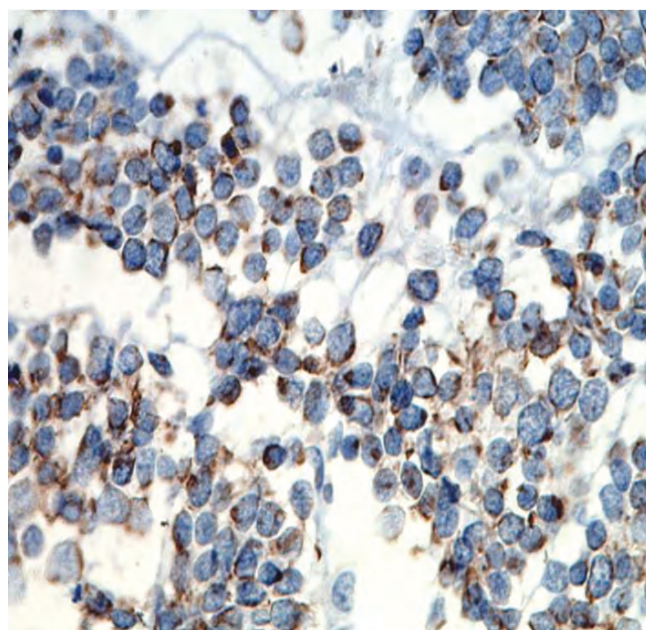


Рис. 6. Микроскопическая картина реакции на цитокератин

выявляется хотя бы 1 ЦОК, у 42 % – более 2 и у 30 % – более 5. Наличие ЦОК ассоциировано с ростом опухолевой массы, повышением степени злокачественности опухоли, а также концентрации ХГА в плазме крови. При изучении прогностической значимости данного биомаркера было выявлено выраженное влияние на показатели выживаемости без признаков прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Для пациентов с опухолями I степени злокачественности отношение рисков (ОР) составило 5,0 для ВБП и 7,2 для ОВ, при новообразованиях II степени злокачественности – 3,5 и 5,2 соответственно. Все различия статистически значимы. Кроме того, присутствие хотя бы 1 ЦОК в крови пациента ассоциировано со значительным снижением ВБП (ОР 6,6) и ОВ (8,0; $p < 0,001$) [35].

Для уточнения распространенности процесса в ходе обследования пациентов применяются радиографические методы обследования, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) таза и брюшной полости. МРТ обладает более высокой разрешающей способностью и предоставляет более точные результаты, чем КТ, что особенно важно при определении вовлечения мочевого пузыря и прямой кишки в опухолевый процесс. Тем не менее при применении МРТ возможна недооценка степени инфильтрации слизистой оболочки прямой кишки. Полученные результаты необходимо подтверждать в ходе проведения тщательного клинического обследования органов таза [36].

К сожалению, на данный момент установить диагноз мелкоклеточного РВ на дооперационном этапе не представляется возможным. Все проводимые обследования преследуют своей целью определение распространенности опухолевого процесса, окончательный диагноз устанавливается после гистологического и иммуногистохимического исследований операционного материала.

Разработана отдельная система классификаций, позволяющая проводить стадирование НЭО в зависимости от распространенности, в том числе отдельные классификации для НЭО желудка, отделов тонкой кишки и ампулы фатерова сосочка, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, аппендикса, а также НЭО надпочечников [15]. На данный момент стадирование НЭО влагалища осуществляется в соответствии с классификациями FIGO и TNM для первичного РВ (табл. 2) [37].

Общество гинекологов-онкологов (Society of Gynecologic Oncology, SGO) рекомендует при лечении мелкоклеточного РВ применять те же подходы, что и для лечения мелкоклеточных опухолей шейки матки, которые, в свою очередь, были выработаны на основании опыта лечения рака шейки матки других гистологических подтипов и мелкоклеточного рака

Таблица 2. Классификация TNM и FIGO РВ. AJCC, 2011

TNM	FIGO	Первичная опухоль (Tumor)
Tx	–	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	–	Отсутствие признаков опухолевого роста
Tis	–	Карцинома <i>in situ</i>
T1	I	Опухоль ограничена стенкой влагалища
T2	II	Опухоль распространяется на паравагинальные ткани, но не на стенку таза
T3	III	Опухоль распространяется на стенку таза
T4	IVA	Опухоль прорастает слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или выходит за пределы таза (буллезный отек не является достаточным основанием для оценки опухоли как T4)
Регионарные лимфатические узлы (Nodes)		
Nx	–	Не могут быть оценены
N0	–	Отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1	III	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
Отдаленные метастазы (Metastasis)		
M0	–	Отсутствие отдаленных метастазов
M1	IVB	Отдаленные метастазы

легкого. Хирургические методы применяются для получения образцов ткани в целях гистологического и иммуногистохимического исследований, а также как один из этапов лечения пациенток с ранними стадиями опухолевого процесса. Опубликованные результаты свидетельствуют, что даже при клинически ранних стадиях заболевания какие-либо показатели долговременной выживаемости отмечаются только при применении комплексного лечения [12].

Хирургическое вмешательство на I-м этапе лечения оправданно при малых размерах опухоли, чаще выполняется частичная или полная вагинэктомия, а при локализации в верхней трети влагалища – операция Вертгейма–Мейгса. Несмотря на стандарты хирургического лечения в зависимости от стадии заболевания, в большинстве случаев пожилой возраст и сопутствующие заболевания больных, наличие регионарных и/или отдаленных метастазов, психологические проблемы, связанные с вагинэктомией, расширенные операции выполняются крайне редко. В немногочисленных публикациях указывается на то, что хирургическое лечение подразумевает резекцию стенки влагалища вместе с остаточной опухолью после неoadъювантного химиолучевого лечения.

Наиболее часто для лечения пациенток с мелко-клеточным РВ применяется химиотерапия, в том числе в сочетании с лучевой терапией по радикальной программе. Так как мелкоклеточный РВ является крайне редким заболеванием и стандарты лечения для данной нозологии не разработаны, как правило, применяются комбинации препаратов, показавшие свою эффективность в лечении мелкоклеточного рака легкого (табл. 3). Как правило, в 1-й линии терапии применяются препараты платины. Было показано, что проведение более 4–6 циклов химиотерапии приводит лишь к небольшому увеличению длительности ответа на терапию, но не к повышению показателей выживаемости и ассоциировано с большей токсичностью. Кроме того, попытки увеличить показатели выживаемости у пациентов с мелкоклеточным раком легкого путем применения дозоинтенсивных режимов, поддерживающей терапии или альтернирующих схем не достигли желаемых результатов. Все рекомендованные схемы химиотерапии вводятся с интервалом 21 день. Как видно из приведенной таблицы, стандартом терапии мелкоклеточного рака легкого являются схемы, включающие этопозид и цисплатин (ЕР). Имеются данные, что проведение химиотерапии по схеме иринотекан в сочетании с карбоплатином позволяет достичь лучших показателей выживаемости по сравнению со схемой ЕР, тем не менее в настоящее время недостаточно данных, доказывающих ее преимущества [38].

Ведется поиск новых комбинированных схем химиотерапии, в том числе режимов с применением антиангиогенных таргетных препаратов (гефитиниб, сорафениб, бевацизумаб и талидомид) [39].

Показано, что у пациентов с местно-распространенным мелкоклеточным раком легкого проведение лучевой терапии улучшает исходы заболевания. По данным проведенного метаанализа, включившего более 2000 пациентов, добавление лучевой терапии к химиотерапии приводит к 25–30 % улучшению показателей местного контроля и к 5–7 % повышению показателей 2-летней выживаемости. На данный момент опыт применения лучевой терапии при мелко-клеточном РВ включает проведение дистанционного и внутриволостного облучения по радикальной программе на область первичной опухоли и зоны регионарного метастазирования [40–41].

На основании опыта, полученного при лечении мелкоклеточного рака шейки матки, SGO предлагает схему лечения мелкоклеточных опухолей влагалища, представленную на рис. 7.

Мелкоклеточный РВ является очень редким злокачественным новообразованием, характеризующимся крайне агрессивным течением и ранним метастазированием. Несмотря на проведение комплексного лечения, прогноз заболевания остается весьма неблагоприятным.

Таблица 3. Современные схемы лечения мелкоклеточного рака легких

Рекомендуемые схемы химиотерапии 1-й линии	
Препараты	Режим введения
Цисплатин Этопозид	60 мг/м ² в/в – день 1-й 120 мг/м ² в/в – дни 1–3-й
Цисплатин Этопозид	80 мг/м ² в/в – день 1-й 100 мг/м ² в/в – дни 1–3-й
Карбоплатин Этопозид	AUC-5/6 в/в – день 1-й 100 мг/м ² в/в – дни 1–3-й
Цисплатин Этопозид	75 мг/м ² в/в – день 1-й 100 мг/м ² в/в – дни 1–3-й
Цисплатин Этопозид	80 мг/м ² в/в – день 1-й 80 мг/м ² в/в – дни 1–3-й
Цисплатин Этопозид	25 мг/м ² в/в – дни 1–3-й 80 мг/м ² в/в – дни 1–3-й
Карбоплатин Этопозид	AUC-5/6 в/в – день 1-й 100 мг/м ² в/в – дни 1–3-й
Иринотекан Цисплатин	60 мг/м ² в/в – дни 1, 8, 15-й 60 мг/м ² в/в – день 1-й
Иринотекан Цисплатин	60 мг/м ² в/в – дни 1-й, 8-й 30 мг/м ² в/в – дни 1-й, 8-й
Карбоплатин Иринотекан	AUC-5 в/в – день 1-й 50 мг/м ² в/в – дни 1, 8, 15-й
Последующие линии химиотерапии	
<i>При прогрессировании ранее чем через 2–3 мес с момента окончания химиотерапии 1-й линии</i>	
Активные препараты: паклитаксел или доцетаксел топотекан иринотекан темозоломид 75 мг/м ² в день в течение 21 дня гемцитабин ифосфамид	
<i>При рецидиве заболевания в срок от 2 до 6 мес с момента окончания химиотерапии 1-й линии</i>	
Активные препараты: топотекан паклитаксел или доцетаксел иринотекан гемцитабин винорельбин этопозид для перорального применения (ластет) темозоломид 75 мг/м ² в день в течение 21 дня циклофосфамид 1000 мг/м ² + доксорубин 50 мг/м ² + + винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й день	
В случае рецидива заболевания в срок > 6 мес – реиндукция по первоначальной схеме	

гоприятным. В литературе представлено всего 23 полноценно описанных случая развития и исхода мелко-клеточного РВ. Средний возраст составляет 57 (от 32 до 78) лет. У 10 пациенток клиническая картина заболевания проявлялась эпизодами кровотечения из влагалища, у 2 – патологическими выделениями, у 2 –

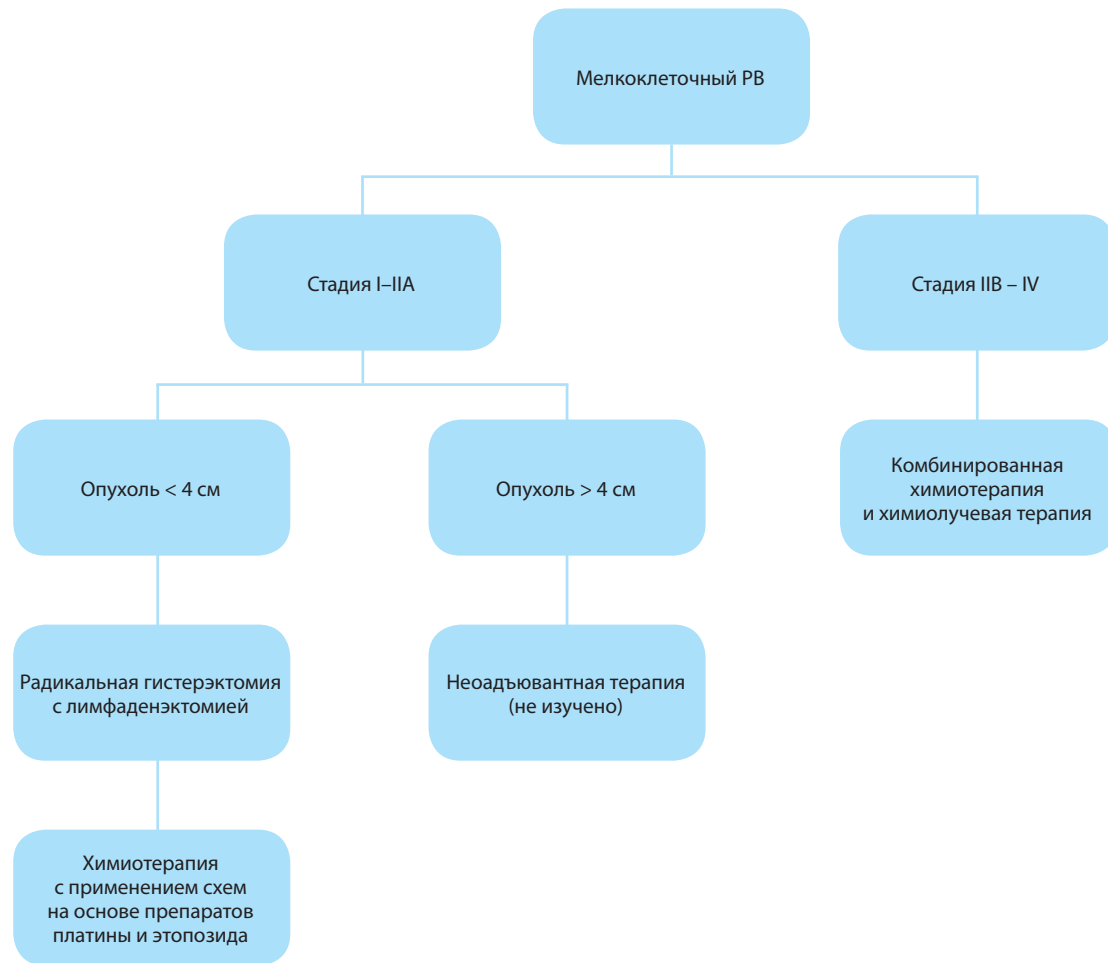


Рис. 7. Схема лечения мелкоклеточных опухолей влагалища

проявлениями болевого синдрома. В 4 случаях заболевание выявлено на I стадии, в 8 – на II, в 6 – на III, в 5 – на IV. Медиана выживаемости составляет 11 (от 4 до 41) мес. Все пациентки, за исключением одной, умерли от прогрессирования заболевания [42]. На данный момент опубликованных данных недостаточно для возможности выработки стандартов лечения. Несмотря на это, опыт лечения мелкоклеточных опухолей других локализаций показывает возможное

преимущество применения мультимодального подхода. Хирургический метод лечения может быть использован у пациенток с локализованными стадиями, однако необходимо учитывать ранний потенциал гематогенного и лимфогенного распространения заболевания. Данные немногочисленных клинических наблюдений подтверждают эффективность комбинированной химиотерапии с применением препаратов платины и этопозида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berek J.S., Hacker N.F. Berek and Hecker's Gynecologic Oncology. 6th ed. Wolters Kluwer, 2015. Pp. 608–9.
2. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. T.V. DeVita Jr, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg (eds.). 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2015. Pp. 1013–8.
3. Cunningham F., Leveno K., Bloom S. et al. Williams Obstetrics. 24th ed.

4. McGraw-Hill Professional, 2009. Pp. 20–1.
4. Кузнецов С.Л., Мухкамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология. М., 2007. С. 557. [Kuznetsov S.L., Mushkambarov N.N. Histology, cytology and embryology. Moscow, 2007. P. 557. (In Russ.)].
5. Mescher A.L. Junqueira basic histology. 13th ed. McGrawHill, 2013. P. 518.

6. Gray's Anatomy. The anatomical basis of clinical practice. 40th ed. S. Standring (ed.). Churchill Livingstone Elsevier, 2008. Pp. 2347–9.
7. World Health organization classification of tumours. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003.
8. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. T.V. DeVita Jr, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg (eds.). 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2015. P. 2848.

9. Standring S. et al. Gray's Anatomy. The anatomical basis of clinical practice. 40th ed. Churchill Livingstone Elsevier 2008. Pp. 112–3.
10. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей. Пер. с англ. под ред. М. Кэплина, Л. Кволса. М.: Практическая медицина, 2011. С. 11; 17–19; 23; 37; 43; 54; 88; 100. [Neuroendocrine tumors: manual for physicians. Transl. from English. Ed. by M. Caplin, L. Kvols. Moscow: Practical medicine, 2011. Pp. 11; 17–19; 23; 37; 43; 54; 88; 100. (In Russ.)].
11. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Нейроэндокринные опухоли. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 6; 16. [Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. Neuroendocrine tumors. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. Pp. 6; 16. (In Russ.)].
12. Gardner G.J., Reidy-Lagunes D., Gehrig P.A. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: a society of gynecologic oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol* 2011;122(1): 190–8.
13. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER), Program 2005 Public-use data (1973–2002). National Cancer Institute, DC-CPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. National Cancer Institute, Bethesda, MD. (Released April 2005, based on the November 2004 submission).
14. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. T.V. DeVita Jr, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg (eds.). 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2015. Pp. 3412–3.
15. National comprehensive cancer network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors, v. 1.2015.
16. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D. et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39(6):707–12.
17. Coleman N.M., Smith-Zagone M.J., Tanyi J. et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the vagina with Merkel cell carcinoma phenotype. *Am J Surg Pathol* 2006;30(3):405–10.
18. Colleran K.M., Burge M.R., Crooks L.A., Dorin R.I. Small cell carcinoma of the vagina causing Cushing's syndrome by ectopic production and secretion of ACTH: a case report. *Gynecol Oncol* 1997;65(3):526–9.
19. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. T.V. DeVita Jr, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg (eds.). 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2015. P. 2448.
20. Bhalodia J.N., Kapapura D.V., Parekh M.N. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of vagina: a rare case report. *Pathol Res Int* 2011;2011:306921.
21. Novak J., Escobedo-Morse A., Kelley K. et al. Nicotine effects on proliferation and the bombesin-like peptide autocrine system in human small cell lung carcinoma SHP77 cells in culture. *Lung Cancer* 2000;29: 1–10.
22. Berek J.S., Hacker N.F. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology. 6th ed. Wolters Kluwer, 2015. P. 789–91.
23. Konecki D.S., Benedum U.M., Gerdes H.H. Huttner W.B. The primary structure of human chromogranin A and pancreastatin. *J Biol Chem* 1987;262:17026–30.
24. Дзеранова Л.К., Парамонов В.М., Пигарова Е.А. Место хромогранина А в современной диагностике нейроэндокринных опухолей. *Фарматека* 2010;15(209):44–8. [Dzeranova L.K., Paramonov V.M., Pigarova E.A. Role of chromogranin A in the modern diagnosis of neuroendocrine tumors. *Pharmateca* 2010;15(209):44–8. (In Russ.)].
25. Nikou G.C., Marinou K., Thomakos P. et al. Chromogranin A levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Pancreatology* 2008;8:510–19.
26. Campana D., Nori F., Piscitelli L. et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007;25:967–73.
27. Bajetta E., Ferrari L., Martinetti A. et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999;86: 858–65.
28. Kalkner K.M., Janson E.T., Nilsson S. et al. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors: comparison between radioligand uptake and tumor markers. *Cancer Res* 1995;55(23 Suppl): 5801s–4s.
29. Алясова А.В. Онкомаркеры. Нижегородский медицинский журнал 2005;(2): 44–9. [Alyasova A.V. Oncomarkers. *Nizhegorodskiy meditsynskiy zhurnal* = *Nizhny Novgorod Medical Journal* 2005;(2):44–9. (In Russ.)].
30. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Под ред. Н.У. Тица. М.: Лабинформ, 1997. 942 с. [Encyclopedia of clinical laboratory tests. Ed. by N.U. Tits. Moscow: Labinform, 1997. 942 p. (In Russ.)].
31. Wu A. Tietz clinical guide to laboratory tests. Saunders, 2006. Pp. 358–9.
32. Bharti A., Ma P.C., Salgia R. Biomarker discovery in lung cancer – promises and challenges of clinical proteomics. *Mass Spectrum Rev* 2007;26(3):451–66.
33. Wiedenmann B., Franke W.W. Identification and localization of synaptophysin, an integral membrane glycoprotein of Mr 38 000 characteristic of presynaptic vesicles *Cell* 1985;41(3): 1017–28.
34. Bouranis L., Sperrin M., Greystoke A. et al. The interaction between prognostic and pharmacodynamic biomarkers. *Br J Cancer* 2013;109(7):1782–5.
35. Khan M.S., Kirkwood A., Tsigani T. et al. Circulating tumor cells as prognostic markers in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013;31(3):365–72.
36. Berek J.S., Hacker N.F. Berek and Hacker's gynecologic oncology. 6th ed. Wolters Kluwer, 2015. Pp. 790–3.
37. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed., Springer, 2011. P. 387.
38. National comprehensive cancer network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer, v. 2.2015.
39. Rossi A., Maione P., Palazzolo G. et al. New targeted therapies and small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2008;9(5):271–9.
40. Warde P., Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10(6):890–5.
41. Pignon J.P., Arriagada R., Ihde D.C. et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327(23):1618–24.
42. Singh V., Singh H., Leong C. et al. Vaginal small cell carcinoma: case report and review of literature. *N-Y Med J* 2008.