

## Мелкоклеточный рак влагалища (обзор литературы и клинические наблюдения)

**Т.Ш. Тагибова, С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, О.А. Анурова, А.М. Иванов**  
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

**Контакты:** Тагибова Шахабудиновна Tagibova wokolad05@yandex.ru

*Мелкоклеточный рак влагалища крайне редкое проявление нейроэндокринных опухолей. В статье представлен обзор мировой литературы по этой проблеме, а также описание клинического течения и лечения мелкоклеточного рака влагалища 3 собственных наблюдений. Индивидуальный подход и комбинированное лечение, на наш взгляд, это основные принципы терапии этой категории больных.*

**Ключевые слова:** мелкоклеточный рак влагалища, методы лечения

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-75-84

### Small cell carcinoma of the vagina (literature review and clinical observations)

**T.Sh. Tagibova, S.O. Nikogosyan, V.V. Kuznetsov, O.A. Anurova, A.M. Ivanov**

*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashira Highway, Moscow 115478, Russia*

*Small cell carcinoma of the vagina is a very rare manifestation of neuroendocrine tumors. In the article, a review of literature on this problem and description of the clinical course and treatment of small cell carcinoma of the vagina from 3 our observations are presented. Personalized approach and combination treatment are, in our opinion, the main principles of treatment of these patients.*

**Key words:** small cell carcinoma of the vagina, treatment methods

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) влагалища относятся к числу редких злокачественных новообразований. Первое описание нейроэндокринного рака органов репродуктивной системы у женщин (мелкоклеточный рак шейки матки) было представлено J. Albores-Saavedra в 1972 г. [1]; а первый случай мелкоклеточного рака влагалища (МРВ) был описан R. E. Scully и соавт. в 1984 г. [2]. Всего до января 2016 г. описано 30 наблюдений нейроэндокринного рака влагалища [3–5]. Все статьи являются описаниями отдельных клинических случаев, что не позволяет провести сравнительную оценку эффективности использованных лечебных и диагностических подходов.

Первичной локализацией мелкоклеточного рака в 95 % наблюдений являются легкие. Исключительная редкость внелегочных форм мелкоклеточного рака послужила причиной их объединения в отдельную нозологическую группу [6]. Первый случай внелегочного мелкоклеточного рака был описан J. Duguid в 1930 г. у пациента с опухолью тимуса [7]. Вне зависимости от локализации первичной опухоли заболевание имеет универсальные микроскопические и иммуногистохимические (ИГХ) характеристики, включая обилие хроматина, скудную цитоплазму, невыраженные ядрышки, экспрессию СК20, панцитокератина, синаптофизина, хромогранина А и NSE [8, 9]. Схожие признаки были отмечены и в наших наблюдениях.

В опубликованных исследованиях возраст пациентов на момент постановки диагноза МРВ варьировал от 32 до 81 года [4, 10], без явной тенденции к преобладанию определенной возрастной группы. Таким образом, в нашем сообщении у пациентки 30 лет представлен случай наиболее раннего развития этого заболевания. Кроме того, это единственный опубликованный случай сочетания мелкоклеточного рака влагалища с беременностью. Ранее был описан один случай диагностики этого заболевания у пациентки, наблюдавшейся у гинеколога по поводу самопроизвольного аборта [11].

По данным V. Singh с соавт. (2008), у 14 из 17 пациенток первые симптомы заболевания проявлялись атипичными выделениями из влагалища и/или локальным болевым синдромом [10]. В 2 представленных нами наблюдениях симптомы также были ограничены местными проявлениями, в третьем — заболевание выявлено случайно.

Одним из ключевых этапов диагностики является исключение наличия первичного опухолевого очага в легких. Мы использовали с этой целью КТ органов грудной клетки во всех наблюдениях. Характер метастазирования внелегочных форм мелкоклеточного рака несколько отличается от мелкоклеточного рака легких. Для этой категории пациентов характерно поражение регионарных лимфатических узлов и печени

(до 40 %), мягких тканей (до 49 %) и костей (до 16 %) [6]. Напротив, метастазы в головной мозг, по данным S. M. Brennan с соавт. (2010), развиваются только у 13–17 % больных внелегочными формами мелкоклеточного рака по сравнению с 30–40 % у больных мелкоклеточным раком легких [6, 12]. При этом не опубликовано ни одного клинического наблюдения поражения головного мозга у больных мелкоклеточным раком влагалища. Во всех проанализированных нами случаях прогрессирование заболевания проявилось метастазами опухоли в печени и лимфатических узлах. У 1 пациентки выявлены метастазы в кости.

Обязательным критерием диагноза рака влагалища является отсутствие вовлечения в опухолевый процесс шейки матки. В соответствии с классификацией Международной федерации гинекологов и акушеров (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), в случаях, когда опухоль распространяется на шейку матки, ее следует классифицировать как первичный рак шейки матки. Поскольку в большинстве случаев опухоли влагалища локализуются в верхней трети, неудивительна редкость диагноза МРВ. Некоторые пациентки с этим диагнозом имеют в анамнезе ранее выполненную гистерэктомию, что исключает диагноз рака шейки матки и позволяет диагностировать первичный рак влагалища [13].

По своему гистогенетическому происхождению МРВ относится к низкодифференцированным НЭО (высокой степени злокачественности, G3 по классификации Всемирной организации здравоохранения). Подобные опухоли возникают из клеток диффузной нейроэндокринной системы, для которых в норме характерна способность секретировать различные биологически активные вещества (БАВ), включая серотонин, альдостерон, адренокортикотропный гормон (АКТГ) и другие вещества. Следствием этого является возможность развития клинических симптомов гиперсекреции БАВ, наблюдаемых при различных злокачественных новообразованиях нейроэндокринной системы. Синдром Кушинга встречается примерно у 5 % больных мелкоклеточным раком различных локализаций [14] и был описан всего у 2 из 30 больных мелкоклеточным раком влагалища [15, 16].

Ни в одном из описанных случаев развития МРВ в начальной клинической картине заболевания не обращали на себя внимания проявления гиперсекреции БАВ. При первичном обращении пациенток за медицинской помощью преобладают симптомы местного роста опухоли.

Наряду с этим в 2 задокументированных описаниях МРВ [15, 16] авторы указывают на появление симптомов гиперсекреции БАВ при рецидиве заболевания. В 1 случае у пациентки развились симптомы гиперальдостеронизма через 5 мес после рецидива заболевания (подробные проявления не описаны).

В описании другого клинического случая отмечено развитие симптомов гиперсекреции АКТГ на фоне метастатического поражения печени. Вначале больная жаловалась на выраженную слабость и спазмы мышц, периферические отеки, центральное ожирение. В последующем развились симптомы сахарного диабета, гиперпигментация кожи и гирсутизм. Кроме того, выявлялись симптомы гиперальдостеронизма, включающие жажду и персистирующую гипокалиемию. Гиперсекреция АКТГ была подтверждена проведением дексаметазонового теста [15, 16]. В описаниях остальных клинических случаев данных о развитии синдромов гиперсекреции БАВ при рецидиве или прогрессировании опухоли не отмечено, что, вероятнее всего, обусловлено неполнотой описания. При этом имеется предположение о том, что в действительности низкодифференцированные НЭО, включая мелкоклеточный рак, способны секретировать БАВ, однако клинические проявления отмечаются только при значительной опухолевой массе и нарушении детоксикационной функции печени.

Представленный нами клинический случай нейроэндокринной опухоли влагалища с фенотипом клеток Меркеля – второй описанный в литературе [17]. Характерным иммунофенотипическим признаком этого заболевания является экспрессия цитокератина 20. В нашем наблюдении успешно была применена схема химиотерапии с использованием этопозида и карбоплатина. Использование полихимиотерапии (ПХТ) в сочетании с хирургическим лечением позволило добиться 9-месячного безрецидивного периода у пациентки, а также временной стабилизации заболевания после первого прогрессирования. В наблюдении, описанном N. M. Coleman в 2006 г., использовалась ПХТ этопозидом и цисплатином без эффекта у пациентки с исходно диссеминированной нейроэндокринной опухолью влагалища с фенотипом клеток Меркеля.

В каждом из опубликованных клинических наблюдений выбор тактики лечения больных мелкоклеточным раком влагалища проводился индивидуально. Ввиду идентичности биологических свойств мелкоклеточного рака влагалища, шейки матки и легкого, Общество гинекологической онкологии (Society of Gynecologic Oncology, SGO) рекомендует при лечении МРВ применять те же подходы, что и для лечения мелкоклеточного рака шейки матки и легкого [13]. Хирургические методы применяются для получения образцов ткани с целью гистологического и иммуногистохимического исследований, а также как один из этапов лечения пациенток с ранними стадиями опухолевого процесса, с последующим проведением химио- или химиолучевой терапии с использованием этопозида и цисплатина. Хирургическое лечение на 1-м этапе показано 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 раком влагалища применяется химиотерапия, в том числе в сочетании с лучевой терапией по радикальной программе. Ввиду крайне редких наблюдений МРВ в настоящее время не разработаны стандартные схемы химиотерапии. Как правило, применяются комбинации препаратов, эффективность которых доказана при лечении мелко-клеточного рака легкого. Как правило, стандартом терапии мелко-клеточного рака легкого являются схемы, включающие этопозид и цисплатин.

Современные схемы химиотерапии первой линии для лечения мелко-клеточного рака основаны на комбинациях цисплатина и этопозида (табл. 1). Как правило, проводится не более 4–6 курсов терапии, так как было показано, что при увеличении их числа общая выживаемость пациентов не улучшается и, кроме того, большее число курсов химиотерапии ассоциировано с худшей переносимостью лекарственного лечения. Дозоинтенсивные режимы лечения, поддерживающая терапия и применение альтернирующих схем лечения также не показали увеличения выживаемости пациентов с мелко-клеточным раком. Все рекомендованные схемы химиотерапии проводятся с интервалом в 21 день.

Разработаны также схемы лечения с иными режимами дозирования указанных выше препаратов.

Стадирование МРВ осуществляется в соответствии с классификацией TNM и FIGO для рака влагалища. Нами был проведен анализ всех опубликованных случаев мелко-клеточного рака влагалища (табл. 2). У подавляющего большинства пациентов (16 из 28), у которых были описаны клинические характеристики, обнаружен МРВ на начальных стадиях (T1–T2) без поражения регионарных лимфатических узлов и других органов. У 7 (25 %) пациенток выявлены местно-распространенные формы заболевания с поражением регионарных лимфатических узлов (N+), и всего у 5 (17,9 %) пациенток исходно определялись отдаленные метастазы.

Схемы лечения, которые применялись в описанных в литературе случаях МРВ, соответствовали современным рекомендациям. У 2 пациенток были

Таблица 1. Современные схемы лечения мелко-клеточного рака легких (первая линия)

Table 1. Current treatment schemes for small cell lung cancer (1st line)

Препараты Drugs	Режим введения Administration regimen
Цисплатин Cisplatin Этопозид Etoposide	60 мг/м <sup>2</sup> в/в — день 1-й 60 mg/m <sup>2</sup> IV — day 1 120 мг/м <sup>2</sup> в/в — дни 1–3-й 120 mg/m <sup>2</sup> IV — days 1–3
Цисплатин Cisplatin Этопозид Etoposide	80 мг/м <sup>2</sup> в/в — день 1-й 80 mg/m <sup>2</sup> IV — day 1 100 мг/м <sup>2</sup> в/в — дни 1–3-й 100 mg/m <sup>2</sup> IV — days 1–3
Карбоплатин Carboplatin Этопозид Etoposide	AUC 5–6 в/в — день 1-й AUC 5–6 IV — day 1 100 мг/м <sup>2</sup> в/в — дни 1–3-й 100 mg/m <sup>2</sup> IV — days 1–3
Иринотекан Цисплатин Irinotecan Cisplatin	60 мг/м <sup>2</sup> в/в — дни 1, 8-й 60 mg/m <sup>2</sup> IV — days 1, 8 30 мг/м <sup>2</sup> в/в — дни 1, 8-й 30 mg/m <sup>2</sup> IV — days 1, 8
Карбоплатин Carboplatin Иринотекан Irinotecan	AUC 5 в/в — день 1-й AUC 5 IV — day 1 50 мг/м <sup>2</sup> в/в — дни 1, 8, 15-й 50 mg/m <sup>2</sup> IV — days 1, 8, 15

Примечание. В/в — внутривенно.  
Note. IV — intravenously.

использованы схемы с включением антрациклинов и циклофосфида. Медиана длительности ответа на терапию при использовании платиносодержащих схем лечения и проведении лучевой терапии по радикальной программе составляет около 6 мес, после чего, как правило, остаются клинические признаки прогрессирования заболевания, преимущественно за счет роста отдаленных метастазов.

Всеми авторами отмечается агрессивный характер опухоли, в частности указывается на то, что НЭО влагалища отличается высоким потенциалом лимфогенного и гематогенного метастазирования и что большинство больных умирают из-за отдаленных метастазов, несмотря на использование современных методов хирургического, лекарственного и лучевого лечения.

Анализ проведенного лечения и отдаленных результатов описанных случаев МРВ затруднен в связи с отсутствием данных. В большинстве описанных случаев применялись комплексные методы лечения, лучевая терапия, дистанционное облучение (ДЛТ) и брахитерапия. ДЛТ проводилась в суммарной очаговой дозе (СОД) 4000–5000 рад (что эквивалентно 40–50 Гр). Хирургическое лечение проведено 6 больным, выполнялось иссечение первичной опухоли, у 2 пациенток — в сочетании с лимфодиссекцией регионарных лимфатических узлов.

Таблица 2. Сводные данные опубликованных наблюдений мелкоклеточного рака влагалища

Table 2. Summary data of published observations of small cell carcinoma of the vagina

Автор, год Author, year	Возраст больной, лет Patient's age, years	Стадия по TNM TNM stage	Первичное лечение Primary treatment
J.N. Bhalodia и соавт., 2011 [18] J.N. Bhalodia et al., 2011 [18]	50	T1N0M0	—
W. Chafe и соавт., 1989 [19] W. Chafe et al., 1989 [19]	78	T2N0M0	ДЛТ ЕВТ
	74	T2N0M0	ДЛТ + БТ ЕВТ + ВТ
K.M. Colleran и соавт., 1996 [15] K.M. Colleran et al., 1996 [15]	59	T2N0M0	ДЛТ + ЕР ЕВТ + ЕР
H. Elsaleh и соавт., 2000 [20] H. Elsaleh et al., 2000 [20]	57	T3N0M0	ДЛТ + ЕС ЕВТ + ЕС
M. Fukushima и соавт., 1984 [21] M. Fukushima et al., 1984 [21]	32	T2N0M0	ДЛТ + БТ ЕВТ + ВТ
M. Hayashi и соавт., 2000 [9] M. Hayashi et al., 2000 [9]	51	T1NXM0	Хир (местное иссечение) + ПХТ (циклофосфамид, пирарубицин, цисплатин) + ДЛТ Sur (local resection) + PCT (cyclophosphamide, pirarubicin, cisplatin) + EBT
R.E. Joseph и соавт., 1992 [22] R.E. Joseph et al., 1992 [22]	65	T1N0M0	Хир (местное иссечение) + ПХТ (винкристин, доксорубицин, циклофосфан) + БТ Sur (local resection) + PCT (vincristine, doxorubicin, cyclophosphane) + BT
J.M. Kaminski и соавт., 2002 [23] J.M. Kaminski et al., 2002 [23]	69	T1N0M0	ДЛТ + ЕР + БТ ЕВТ + ЕР + ВТ
J.R. Miliuskas и соавт., 1991 [24] J.R. Miliuskas et al., 1991 [24]	78	T1N1M0	Хир (местное иссечение + лимфодиссекция) Sur (local resection + lymph node dissection)
R. Mirhashemi и соавт., 1997 [25] R. Mirhashemi et al., 1997 [25]	32	T3N0M0	Хир (местное иссечение) + ДЛТ + ЕР Sur (local resection) + EBT + EP
C.J. Prasad, 1992 [11]	34	T1N0M0	Хир (вагинэктомия с двусторонней паховой лимфодиссекцией) + ЕР + ДЛТ + БТ Sur (vaginectomy with bilateral inguinal lymph node dissection)
V. Singh, 2008 [10]	39	T1N0M0	ДЛТ + ЕС ЕВТ + ЕС
	74	T3N1M1	ДЛТ + ЕР ЕВТ + ЕР
Z. Bing, 2004 [26]	55	T2N1M0	Хир (радикальная вульвэктомия, резекция влагалища, двусторонняя паховая лимфодиссекция) Sur (radical vulvectomy, vaginal resection, bilateral lymph node dissection)
	38	T4NxM0	ДЛТ + ЕР + БТ ЕВТ + ЕР + ВТ
N.M. Coleman, 2006 [17]	67	T3N1M1	ДЛТ + ЕР ЕВТ + ЕР
W.A. Peters и соавт., 1985 [27] W.A. Peters et al., 1985 [27]	62 (медиана) 62 (median)	II FIGO II FIGO III FIGO III FIGO IV FIGO	ХТ СТ
R. Oliveira и соавт., 2013 [5] R. Oliveira et al., 2013 [5]	41	T2N0M0	ДЛТ + ЕР + БТ ЕВТ + ЕР + ВТ
R. Tamura и соавт., 2013 [4] R. Tamura et al., 2013 [4]	81	T1N0M0	ДЛТ + БТ ЕВТ + ВТ
J.J. Rusthoven и соавт., 1990 [28] J.J. Rusthoven et al., 1990 [28]	63	T2N0M0	ХЛТ CRT
	41	T2N0M0	ЛТ RT
M.P. Hopkins и соавт., 1989 [29] M.P. Hopkins et al., 1989 [29]	68	TxNxM1	ЛТ, ХТ RT, CT
	73	TxNxM1	ХТ СТ

**Примечание.** ЕС – карбоплатин + этопозид, ЕР – цисплатин + этопозид, FIGO – классификация стадий злокачественных опухолей женских половых органов, разработанная Международной федерацией акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics), TNM – стандартная TNM-классификация злокачественных новообразований, БТ – брахитерапия, ДЛТ – дистанционная лучевая терапия, МТС – метастазы, ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, Хир – хирургическое лечение, ХТ – химиотерапия.

Результат лечения Treatment results	Длительность ответа (мес), прогрессирование Response duration (months), progression	Последующие этапы Subsequent treatment	Выживаемость после прогрессирования, мес Survival after progression, months	Выживаемость, мес Survival, months
		–		
ПР FR	4 (МТС в легкие) 4 (lung mts)	ХТ-5-ФУ CT 5-FU	6	15
ПР FR	7 (МТС в легкие, кости, печень) 7 (lung, bones, liver mts)	Паллиативная ЛТ на кости Palliative RT of bones	2	11
ПР FR	16 (МТС в печень) 16 (liver mts)	Нет No	1	26
ПР FR	13 (МТС в легкие, печень) 13 (lung, liver mts)	Нет No	1	14
ПР FR	8–9 (МТС в печень и легкие) 8–9 (liver, lung mts)	ХТ CT	2	12
ПР FR	–	–	Жива Alive	41
ПР FR	–	–	Жива Alive	24
ЧР PR	1 (МТС в печень) 1 (liver mts)	ХТ CT	Смерть Death	13
ПР FR	5 (местный рецидив) 5 (local recurrence)	Хир Sur	Смерть Death	10
ПР FR	–	–	Жива Alive	6
ПР FR	–	–	6	8
ПР FR	–	–	Жива Alive	10
ПР FR	–	Нет No	Смерть Death	4
ПР FR	4 (МТС в надключичные лимфоузлы и кости) 4 (supraclavicular lymph nodes, bones mts)	ХТ CT	Смерть от осложнений ХТ Death due CT complications	5
ПР FR	–	–	Жива Alive	1
ЧР PR	4 (МТС в миндалины) 4 (tonsils mts)	ХТ CT	Смерть Death	8
–	–	–	–	12 (медиана) 12 (median)
ПР FR	–	–	Жива Alive	5
ПР FR	–	–	Жива Alive	20
Прогрессирование на фоне лечения Progression in the course of treatment	–	–	Смерть Death	8
–	–	–	Смерть Death	29
–	–	–	Смерть Death	5
–	–	–	Смерть Death	9

Note. EC – carboplatin + etoposide, EP – cisplatin + etoposide, FIGO – staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum of the International Federation of Gynecology and Obstetrics, TNM – standard TNM classification of malignant tumors, BT – brachytherapy, EBT – external beam therapy, Mts – metastases, FR – full remission, PR – partial remission, Sur – surgical treatment, CT – chemotherapy.

Медиана выживаемости пациенток с МРВ составила 12 мес, однако описаны отдельные случаи. У 7 из 27 пациенток, для которых были описаны отдаленные результаты лечения, авторы констатировали излечение заболевания. У 3 из них сроки наблюдения составили от 1 до 6 мес, что недостаточно для объективной оценки эффекта. У всех 4 излеченных пациенток с более длительным периодом наблюдения заболевание было выявлено на стадии T1N0M0, 2 пациентки наблюдаются в течение 24 и 41 мес после комбинированного лечения (местное иссечение, химиотерапия, лучевая терапия), 1 пациентка наблюдается в течение 10 мес после химиолучевой терапии и 1 пациентка наблюдается в течение 20 мес после сочетанной дистанционной лучевой терапии и брахитерапии. У 8 пациенток отмечено прогрессирование заболевания после радикального лечения, у 4 из них — до 5 мес. В представленных нами собственных клинических наблюдениях прогрессирование болезни наступило через 4 и 5 мес после постановки диагноза.

Таким образом, данные литературы указывают на высокую степень злокачественности нейроэндокринных опухолей влагалища с крайне неблагоприятным прогнозом заболевания. Лучшие результаты лечения достигнуты за счет использования комплексного лечения с обязательной лучевой терапией.

С учетом крайне малого числа описаний случаев мелкоклеточного рака влагалища в мировой литературе мы хотим представить собственный опыт лечения 3 больных с мелкоклеточным раком влагалища.

### Клиническое наблюдение 1

*Пациентка Д., 30 лет, обратилась в научно-консультативное отделение ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (РОНЦ им. Н.Н. Блохина) в октябре 2009 г. с жалобами на умеренные кровянистые выделения из половых путей.*

*Из анамнеза. В июне 2009 г. в I триместре беременности, при сроке 10 нед, впервые отметила сукровичные выделения из половых путей. Обратилась за медицинской помощью по месту жительства. При обследовании выявлено новообразование верхней трети влагалища с папиллярными разрастаниями на широком основании, размерами до 0,8–1,0 см. Было выполнено иссечение опухоли в неспециализированной клинике. При гистологическом исследовании диагноз дифференцировался между мелкоклеточным раком и лимфомой. При ИГХ-исследовании была обнаружена выраженная положительная реакция на панцитокератин, очаги положительной реакции на хромогранин-А, отсутствие экспрессии виментина, CD99, S100, CD3, CD20. На основании полученных данных установлено, что микроскопическое строение опухоли соответствует МРВ.*

*При обследовании (рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов*

*брюшной полости и малого таза, цистоскопия, ректороманоскопия) по месту жительства признаков местного распространения и отдаленного метастазирования не выявлено, стадия заболевания оценена как T1NXM0. 12.08.2009 г. пациентке выполнена лапаротомия, малое кесарево сечение, стерилизация по Мадленеру. Больной рекомендовано проведение сочетанной лучевой терапии, в связи с чем была направлена в РОНЦ.*

*При клиническом осмотре в РОНЦ им. Н.Н. Блохина и завершении лечения признаков карциноидного синдрома и местного рецидива опухоли не обнаружено. По данным УЗИ органов брюшной полости и малого таза выявлены метастазы опухоли в подвздошных лимфатических узлах справа размерами 5,2 × 3,2 см. При пересмотре гистологических материалов в Центре диагноз подтвержден. С целью уточнения диагноза проведено повторное ИГХ-исследование, выявлена мономорфная экспрессия в опухолевом инфильтрате панцитокератина (слабая мембранная реакция), экспрессия H2A, CD56. Индекс пролиферативной активности составил 30–40 %. Таким образом, на основании данных гистологического и ИГХ-исследований, подтвержден диагноз МРВ.*

*Пациентке было предложено хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки с верхней 2/3 влагалища. Для выполнения хирургического лечения 03.11.2009 г. больная была госпитализирована в гинекологическое отделение РОНЦ. В ходе предоперационной подготовки, 06.11.2009 г., повторно выполнено УЗИ, при котором выявлено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса: массивное метастатическое поражение печени, множественные метастазы во всех сегментах, наибольший — в V сегменте, размерами 5,0 × 3,5 см. Учитывая распространенность и быстрое прогрессирование заболевания, принято решение о проведении химиотерапевтического лечения. 17.11.2009 больной начата I-я линия химиотерапии по схеме доксорубицин 30 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup>. Все препараты вводились в/в капельно в 1-й день курса.*

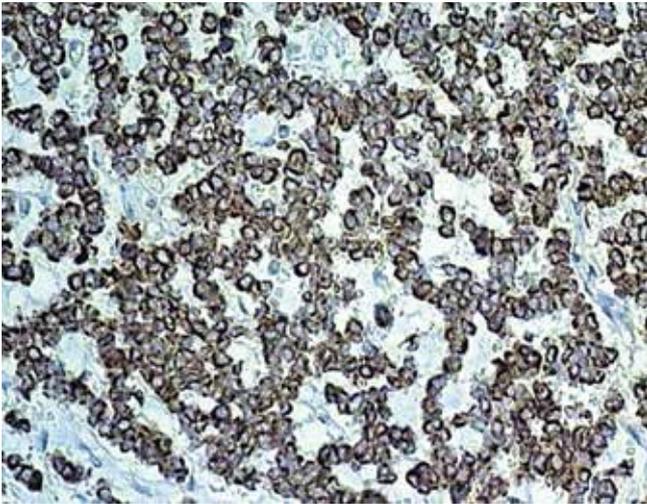
*Больной было рекомендовано проведение 4 курсов химиотерапии по указанной схеме.*

*Направлена для продолжения лечения по месту жительства. Несмотря на проведенное лекарственное лечение, больная умерла от дальнейшего прогрессирования заболевания через 13 мес после установления диагноза МРВ.*

### Клиническое наблюдение 2

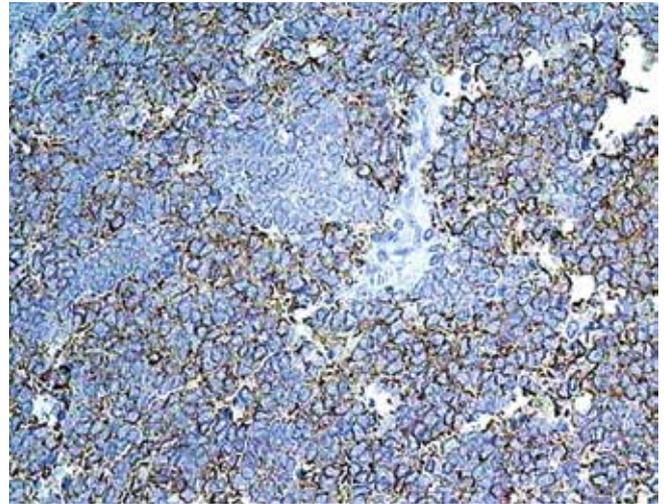
*Пациентка Л., 50 лет, обратилась в научно-консультативное отделение РОНЦ им. Н.Н. Блохина 23.11.2011 г. с жалобами на боли в паховой области слева с иррадиацией в левую ногу.*

*Из анамнеза. В течение 3 лет наблюдалась у гинеколога по поводу миомы матки. В январе 2011 г. при очередном осмотре выявлено новообразование в области нижней трети влагалища до 1,0 см в диаметре,*



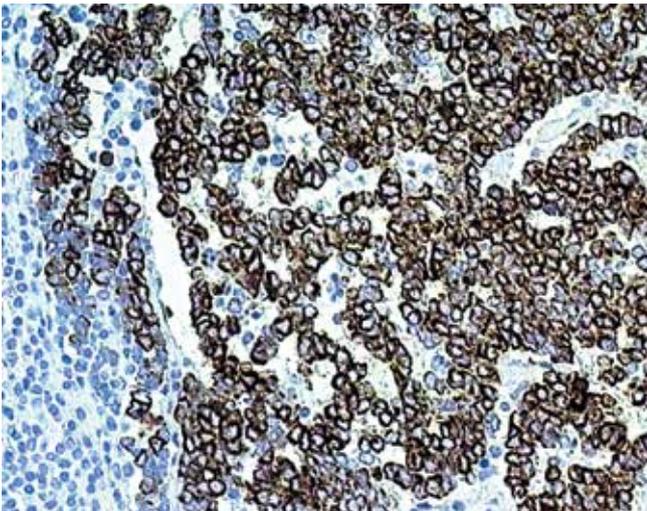
**Рис. 1.** Больная Л. 50 лет. Интенсивная экспрессия цитокератина 18, окраска гематоксилин-эозином; ×200

**Fig. 1.** Patient L. High expression of cytokeratin 18, hematoxylin and eosin stain; ×200



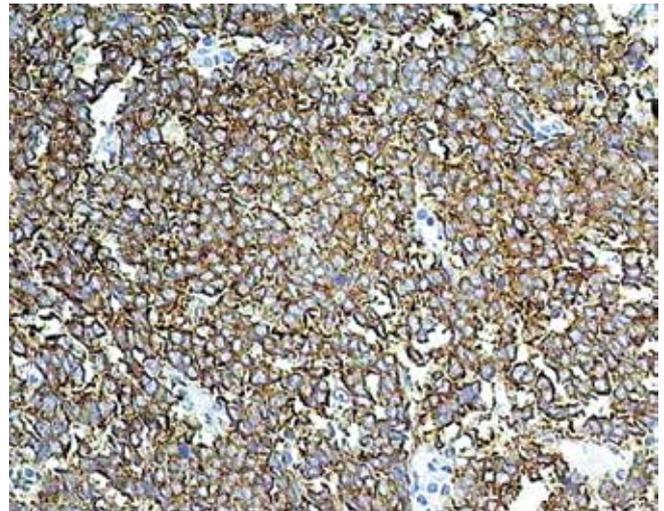
**Рис. 3.** Та же больная. Интенсивная экспрессия хромогранина А, окраска гематоксилин-эозином; ×200

**Fig. 3.** Same patient. High expression of chromogranin A, hematoxylin and eosin stain; ×200



**Рис. 2.** Та же больная. Интенсивная экспрессия цитокератина 20, окраска гематоксилин-эозином; ×200

**Fig. 2.** Same patient. High expression of cytokeratin 20, hematoxylin and eosin stain; ×200



**Рис. 4.** Та же больная. Интенсивная экспрессия синаптофизина, окраска гематоксилин-эозином; ×200

**Fig. 4.** Same patient. High expression of synaptophysin, hematoxylin and eosin stain; ×200

с изъязвлением. При цитологическом исследовании отпечатков — подозрение на плоскоклеточный рак.

18.04.2011 г. в онкологическом диспансере по месту жительства выполнена биопсия образования, установлен диагноз «злокачественный карциноид». 25.04.2011 г. там же проведено хирургическое лечение — местное иссечение опухоли нижней трети влагалища. При гистологическом исследовании — низкодифференцированная нейроэндокринная опухоль. Проведено ИГХ-исследование, выявлена экспрессия панцитокератина (рис. 1, 2), ХгА (рис. 3), синаптофизина (рис. 4). Экспрессии S100 и цитокератина 7 (рис. 5), виментина (рис. 6) не отмечается. Индекс пролиферации Ki-67 — 40 %. Установлен диагноз МРВ стадии T1NXM0.

НЭО влагалища имеет вид куполообразно возвышающихся узелков, красноватого или синеватого цвета, выраженный сосудистый рисунок. Слизистая, покрывающая узелки, обычно гладкая, могут наблюдаться изъязвления, угревидные изменения или телеангиэктазии (рис. 7).

Опухоль представлена наличием крупных солидных узелков и диффузного компонента, состоящих из мелких округло-овальных мономорфных клеток, имеющих везикулярные ядра с четкими контурами, мелкодисперсным хроматином и мелкими неразличимыми ядрышками, скудной цитоплазмой, с высокой митотической активностью и выраженностью картин апоптоза (А) (рис. 8).

В сентябре 2011 г. при контрольном обследовании по месту жительства выявлено прогрессирование

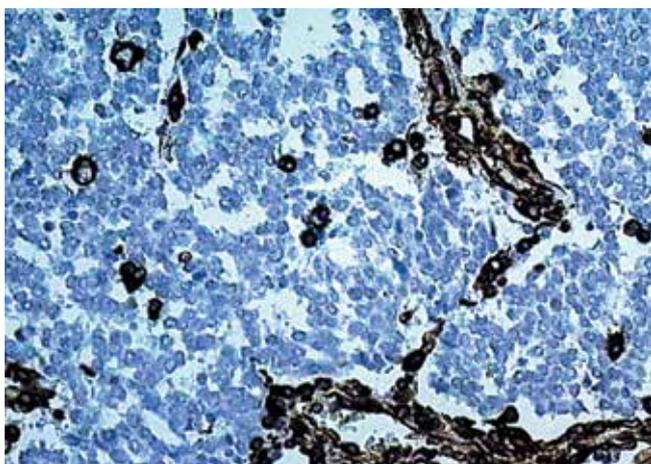


Рис. 5. Та же больная. Отрицательные реакции на виментин в опухолевых клетках, окраска гематоксилин-эозином;  $\times 200$

Fig. 5. Same patient. Vimentin-negative tumor cells, hematoxylin and eosin stain;  $\times 200$

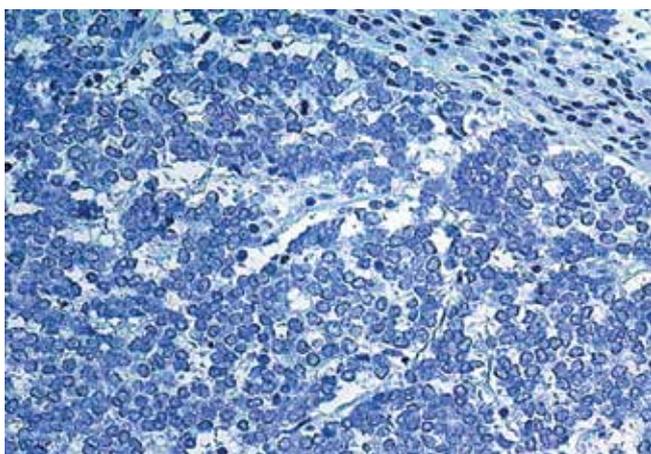


Рис. 6. Та же больная. Отрицательные реакции на цитокератин в опухолевых клетках окраска гематоксилин-эозином;  $\times 200$

Fig. 6. Cytokeratin-negative tumor cells, hematoxylin and eosin stain,  $\times 200$



Рис. 7. Та же больная. Карцинома Меркеля влагалища, III стадия, промежуточный вариант. Макропрепарат

Fig. 7. Same patient. Merkel cell carcinoma of the vulva, grade III, intermediate variant. Gross specimen

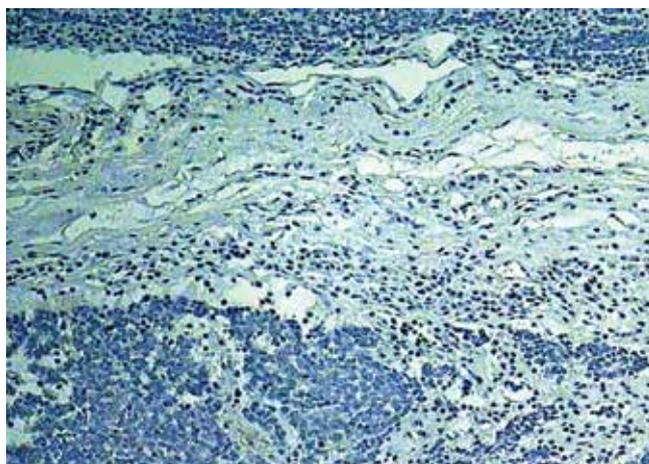


Рис. 8. Та же больная. Микропрепарат, окраска гематоксилин-эозином;  $\times 100$

Fig. 8. Same patient. Microslide; hematoxylin and eosin stain,  $\times 100$

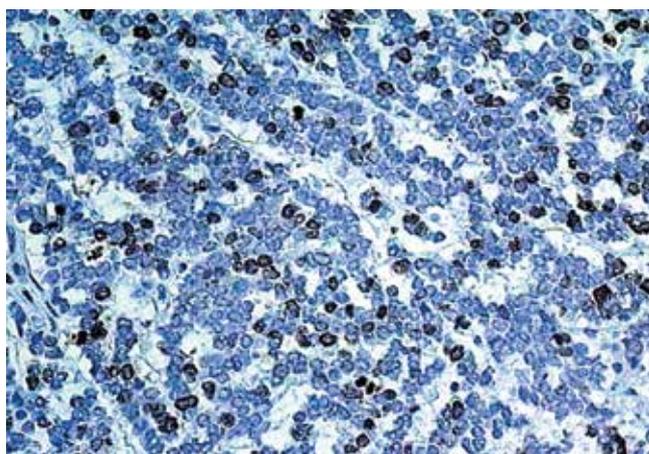


Рис. 9. Та же больная. Высокая пролиферативная активность клеток опухоли, экспрессирующих Ki67, окраска гематоксилин-эозином;  $\times 400$

Fig. 9. Same patient. High proliferative activity of Ki67-expressing tumor cells, hematoxylin and eosin stain;  $\times 400$

заболевания — продолженный рост опухоли и метастатическое поражение печени. В ноябре 2011 г. самостоятельно обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. При объективном осмотре выявлен конгломерат увеличенных паховых лимфатических узлов слева  $6,0 \times 8,0$  см. Повторно выполнено ИГХ-исследование, отмечено повышение индекса пролиферации Ki-67 до 85 % (рис. 9), профиль экспрессии остальных маркеров не изменился. В плазме крови выявлено повышение концентрации серотонина — 227,4 нг/мл (норма до 200 нг/мл), ХгА — до 25,7 ед/л (норма до 18 ед/л), повышение концентрации НСЕ до 86,93 нг/мл (норма — до 12,5 нг/мл), концентрация РЭА и СА19-9 в пределах нормы.

При проведении УЗИ органов брюшной полости в левой пахово-бедренной области выявлены опухолевый конгломерат размерами  $8,0 \times 4,0$  см, массивное метастатическое поражение печени, наибольшие очаги — в VIIIs, сливной очаг до  $5,7 \times 4,2$  см, в III–IVs — до 4,4 см в диаметре. Трансвагинальное исследование не выполнено

вследствие выраженной болезненности. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки метастатического поражения легких не выявлено.

С учетом распространенности опухолевого процесса и гистогенеза опухоли пациентке рекомендовано проведение химиотерапии 1-й линии по схеме эпотозид + цисплатин в/в капельно в 1–5-й дни, лечение проводилось по месту жительства. Дозы препаратов были редуцированы по неучтенной в медицинской документации причине. Ежедневная доза цисплатина составляла  $15 \text{ мг/м}^2$ , эпотозида —  $70 \text{ мг/м}^2$ . Проведено 2 курса лечения по данной схеме, без эффекта.

При проведении контрольного обследования выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания, отрицательная динамика по данным УЗИ, увеличение наибольшего очага в печени до  $8,4 \times 7,6 \times 6,5 \text{ см}$ . 12.03.2012 г. повторно консультирована в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Рекомендовано проведение химиотерапии 2-й линии по схеме: винкристин ( $1,0 \text{ мг в/в}$ ) в 1-й и 8-й дни, доксорубицин ( $50 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в}$ ) в 1-й день и циклофосфан ( $500 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в}$ ) в 1-й и 8-й дни. На назначенное контрольное обследование больная не явилась. Дальнейшее течение заболевания неизвестно, связь с больной утеряна.

### Клиническое наблюдение 3

**Пациентка Л.**, 57 лет, впервые обратилась в онкологический диспансер по месту жительства в апреле 2011 г. с жалобами на дискомфорт во влагалище. При обследовании выявлено новообразование влагалища. Произведена биопсия опухоли.

При пересмотре готовых препаратов в РОНЦ им. Н.Н. Блохина гистологическая картина соответствовала злокачественной мелко- и крупноклеточной опухоли с выраженными некротическими изменениями. Выполнено ИГХ-исследование, иммунофенотип опухоли влагалища соответствовал раку из клеток Меркеля, отмечена экспрессия цитокератина 20.

На момент первичного клинического обследования пациентки в РОНЦ им. Н.Н. Блохина данных о наличии регионарных и отдаленных метастазов не было. Установлена III стадия опухолевого процесса (T3N0M0).

С учетом размеров опухоли выполнение операции на первом этапе лечения не представлялось возможным. Проведено 5 курсов химиотерапии по схеме ЕС (эпотозид в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  в 1, 2 и 3-й дни, карбоплатин АUC5 в 1-й день и через 21 день) с частичным эффектом. В августе 2011 г. в гинекологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина выполнено удаление опухоли влагалища. При гистологическом исследовании один из узлов — без признаков жизнеспособных опухолевых клеток, единичные клетки-тени на месте предшествующей опухоли (лечебный патоморфоз IV степени по классификации Г.А. Лавниковой), в одном из узлов — картина нейроэндокринного рака Меркеля без признаков патоморфоза.

После удаления опухоли проведена дистанционная лучевая терапия на область малого таза — СОД 40 Гр.

В течение 9 мес пациентка проходила регулярные обследования, признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

В июле 2012 г. при контрольном обследовании в РОНЦ им. Н.Н. Блохина выявлено прогрессирование заболевания. Установлено метастатическое поражение костей скелета, забрюшинных лимфатических узлов, поджелудочной железы, диагностирована рецидивная опухоль в малом тазу. Проведено 4 курса химиотерапии по прежней схеме. Достигнута стабилизация опухолевого процесса. В связи с блоком правой почки 29.12.2012 выполнена нефростомия справа. С декабря 2012 по июнь 2013 г. проведено 10 курсов 2-й линии химиотерапии по схеме САФ (циклофосфамид в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  внутрь — с 1-го по 14-й дни, доксорубицин —  $30 \text{ мг/м}^2$  в 1-й и 8-й дни, 5-фторурацил —  $500 \text{ мг/м}^2$  в 1-й, 8-й дни, через 28 дней) в сочетании с бисфосфонатами (золендроновая кислота в дозе  $4 \text{ мг}$  — 1 раз через 28 дней). В связи с ростом одного из опухолевых узлов в малом тазу проведен повторный курс дистанционной лучевой терапии на область малого таза, СОД 28 Гр. Лечение прекращено в связи с прогрессированием заболевания. Выявлено метастатическое поражение надключичных лимфатических узлов с обеих сторон, забрюшинных лимфатических узлов, молочной железы, печени. Для лечения предпринята попытка терапии препаратом эверолимус.

Период наблюдения с момента выявления заболевания составил 2 года и 8 мес. Больная умерла от прогрессирования болезни.

### Заключение

НЭО влагалища относятся к числу редких злокачественных новообразований. Всего до января 2016 г. описано 30 наблюдений нейроэндокринного рака влагалища [3–5]. Низкая частота встречаемости мелко-клеточного рака влагалища не позволяет проводить рандомизированные исследования для поиска наиболее эффективных методов лечения. У большинства пациентов плохой прогноз. Потенциально шансы на излечения имеют только больные с I стадией заболевания. В лечении больных используется комплексный подход с сочетанием хирургического лечения и/или лучевой терапии с лекарственной терапией. Такой подход обладает наибольшей эффективностью согласно представленным данным. В лекарственной терапии на современном этапе используются подходы к лечению, схожие с подходами к лечению мелко-клеточного рака легкого, в частности используются схемы химиотерапии с включением эпотозида и препаратов платины. Ввиду идентичности биологических свойств мелко-клеточного рака влагалища, шейки матки Общество гинекологической онкологии (Society of Gynecologic Oncology, SGO) рекомендует при лечении МРВ применять те же подходы, что и для лечения мелко-клеточного рака шейки матки [13]. Требуются дальнейшие исследования для поиска более эффективных методов лечения больных с МРВ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Albores-Saavedra J. Primary carcinoid of the uterine cervix. *Pathologia* 1972;10:185–93.
- Scully R.E., Aguirre P., DeLellis R.A. Argryophilia, serotonin, and peptide hormones in the female genital tract and its tumors. *Int J Gynecol Pathol* 1984;3:51–70. PMID: 6145674.
- Cohen J.G., Chan J.K., Kapp D.S. The management of small-cell carcinomas of the gynecologic tract. *Curr Opin Oncol* 2012;24:572–9. DOI: 10.1097/CCO.0b013e3283565ed6. PMID: 22820410.
- Tamura R., Yokoyama Y., Kobayashi A. et al. A case of small cell carcinoma of the vagina. *Rare Tumors* 2013;5: e58. DOI:10.4081/rt.2013.e58. PMID:24416492.
- Oliveira R., Bocoli M.C. et al. Primary Small Cell Carcinoma of the Vagina. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology* 2013;2013:4. DOI: 10.1155/2013/827037. PMID: 23878751.
- Brennan S.M., Gregory D.L., Stillie A. et al. Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer? *Cancer* 2010;116:888–95. DOI: 10.1002/cncr.24858. PMID: 20052730.
- Duguid J., Kennedy A. Oat cell tumors of mediastinal glands. *J Pathol Bacteriol* 1930;33:93–99.
- Petru E., Pasterk C., Reich O. et al. Small-cell carcinoma of the uterus and the vagina: experience with ten patients. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:316–9. DOI: 10.1007/s00404-004-0630-1. PMID: 15197564.
- Hayashi M., Mori Y., Takagi Y. et al. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the vagina. Marked effect of combination chemotherapy: a case report. *Oncology* 2000;58:300–4. DOI: 12116. PMID: 10838495.
- Singh V., Singh H., Leong C. et al. Vaginal small cell carcinoma: case report and review of literature. *N Y Med J* 2008.
- Prasad C.J., Ray J.A., Kessler S. Primary small cell carcinoma of the vagina arising in a background of atypical adenosis. *Cancer* 1992;70:2484–7. PMID: 1330282.
- Slotman B., Faivre-Finn C., Kramer G. et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664–72. DOI: 10.1056/NEJMoa071780. PMID: 17699816.
- 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;122:190–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.04.011. PMID: 21621706.
- Wajchenberg B.L., Mendonca B.B., Liberman B. et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev* 1994;15:752–87. DOI: 10.1210/edrv-15-6-752. PMID: 7705280.
- 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;65:526–9. DOI: 10.1006/gyno.1997.4701. PMID: 9190988.
- Weberpals J., Djordjevic B., Khalifa M., Oza A. A rare case of ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome in small cell carcinoma of the vagina: a case report. *J Low Genit Tract Dis* 2008;12:140–5. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31815cda1e. PMID: 18369310.
- Coleman N.M., Smith-Zagone MJ, Tanyi J et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the vagina with Merkel cell carcinoma phenotype. *Am J Surg Pathol* 2006;30:405–10. DOI: 10.1097/01.pas.0000194737.95421.9d. PMID: 16538063.
- Bhalodia J.N., Kapapura D.V., Parekh M.N. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of vagina: a rare case report. *Patholog Res Int* 2011;2011:306921. DOI: 10.4061/2011/306921. PMID: 21977334.
- Chafe W. Neuroepithelial small cell carcinoma of the vagina. *Cancer* 1989;64:1948–51. PMID: 2551478.
- Elsaleh H., Bydder S., Cassidy B., Thompson J. Small cell carcinoma of the vagina. *Australas Radiol* 2000;44:336–337. PMID: 10974733.
- Fukushima M., Twigg L.B., Okagaki T. Mixed intestinal adenocarcinoma-argentaffin carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 1986;23:387–394.
- Joseph R.E., Enghardt M.H., Doering D.L. et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the vagina. *Cancer* 1992;70:784–9. PMID: 1322783.
- Kaminski J.M., Anderson P.R., Han A.C. et al. Primary small cell carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 2003;88:451–455. PMID: 12648603.
- Miliauskas J.R., Leong A.S. Small cell (neuroendocrine) carcinoma of the vagina. *Histopathology* 1992;21:371–4. PMID: 1328019.
- Mirhashemi R., Kratz A., Weir M.M. et al. Vaginal small cell carcinoma mimicking a Bartholin's gland abscess: a case report. *Gynecol Oncol* 1998;68:297–300. DOI: 10.1006/gyno.1998.4959. PMID: 9570984.
- Bing Z., Levine L., Lucci J.A. et al. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the vagina: a clinicopathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:857–62. DOI: 10.1043/1543-2165(2004)128<857:PSCNCO>2.0.CO;2. PMID: 15270619.
- Peters W.A., 3<sup>rd</sup>, Kumar N.B., Morley G.W. Carcinoma of the vagina. Factors influencing treatment outcome. *Cancer* 1985;55:892–97. PMID: 3967181.
- Rusthoven J.J., Daya D. Small-cell carcinoma of the vagina. A clinicopathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:728–31. PMID: 1694657.
- Hopkins M.P., Kumar N.B., Lichter A.S. et al. Small cell carcinoma of the vagina with neuroendocrine features. A report of three cases. *J Reprod Med* 1989;34:486–91. PMID: 2549239.