

Клинико-морфологическая характеристика нейроэндокринных опухолей яичников

С.О. Никогосян, М.Н. Секерская, Т.Ш. Тагибова, О.А. Анурова

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

Контакты: Седа Овиковна Никогосян sic4@yandex.ru

Статья посвящена клиническим и эпидемиологическим особенностям нейроэндокринных опухолей (НЭО) органов женской репродуктивной системы, в частности НЭО яичников. В ней представлены современные подходы к классификации этих новообразований в зависимости от эмбриогенеза и биологических свойств опухоли. Подробно освещены вопросы клинико-морфологических особенностей НЭО яичников, представлены также микроскопические и иммуногистохимические критерии, характеризующие НЭО этой локализации.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, нейроэндокринные опухоли яичников, клинико-эпидемиологические и морфологические характеристики, карциноид, органы женской репродуктивной системы

Для цитирования: Никогосян С.О., Секерская М.Н., Тагибова Т.Ш., Анурова О.А. Клинико-морфологическая характеристика нейроэндокринных опухолей яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(1):58–66.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-58-66

Clinical and morphological characteristics of ovarian neuroendocrine tumors

S.O. Nikogosyan, M.N. Sekerskaya, T.S. Tagibova, O.A. Anurova

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

This article describes the clinical and epidemiological characteristics of neuroendocrine tumors (NET) of the female reproductive system, including ovarian NET. We focus on current approaches to the classification of these tumors based on the embryogenesis and biological properties of the tumor. We also cover the most important clinical and morphological characteristics of ovarian NET as well as their microscopic and immunohistochemical features.

Key words: neuroendocrine tumors, ovarian neuroendocrine tumors, clinical, epidemiological and morphological characteristics, carcinoid, female reproductive organs

For citation: Nikogosyan S.O., Sekerskaya M.N., Tagibova T.S., Anurova O.A. Clinical and morphological characteristics of ovarian neuroendocrine tumors. Oukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(1):58–66.

В современной научной литературе все чаще употребляется термин «нейроэндокринная система», который объединяет 2 важнейшие системы регуляции гомеостаза организма: нервную и эндокринную. В свою очередь, нейроэндокринная система состоит из glandулярной нейроэндокринной системы (в которой эндокринные клетки составляют паренхиму желез внутренней секреции) и диффузной нейроэндокринной системы (APUD-система). Железы внутренней секреции участвуют в регуляции гомеостаза путем секреции и выброса в кровеносное русло специфических секретов и субстратов, таких как гормоны щитовидной и поджелудочной желез, надпочечников и яичников.

Нейроэндокринная система является промежуточным звеном между нейрогенными и гормональными

механизмами управления всех систем организма и представляет собой совокупность клеток, имеющих предполагаемого общего эмбрионального предшественника. Нейроэндокринные клетки (апудоциты, эндокриноциты) присутствуют во всех органах и системах в виде отдельных клеток и скоплений групп мономорфных клеток. Клетки диффузной нейроэндокринной системы способны поглощать предшественников аминов и путем декарбоксилирования превращать их в биогенные амины и/или пептидные гормоны и нейромедиаторы. По этой причине нейроэндокринная система называется также APUD-системой, по первым буквам следующих английских слов: amine (амин), precursor (предшественник), uptake (поглощение), decarboxylation (декарбоксилирование).

К числу гормонов и нейромедиаторов этой системы относятся серотонин, гистамин, ацетилхолин, гормоны аденогипофиза, щитовидной и паращитовидных желез, гастропанкреатические гормоны и т.д. В физиологических условиях медиаторы и гормоны, секретируемые клетками APUD-системы, регулируют обмен углеводов, кальция и электролитов, мышечный и сосудистый тонус, влияют на секрецию и всасывание в желудочно-кишечном тракте, изменяют дифференцировку и пролиферацию разных типов клеток.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) встречаются во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки. НЭО представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток, обладающих биологически активными свойствами.

В литературе встречается множество синонимов НЭО: карциноид, эндокринная опухоль, апудома, аргентаффинома, карциноидная опухоль, нейрокарцинома.

Впервые НЭО была описана Зигфридом Оберндорфером в 1907 г. как карциноид тонкой кишки. Автор обратил внимание на то, что в тонкой кишке возникают опухоли, которые вызывают такие симптомы, как диарея, боли в животе, хрипы и бронхоспазм, гиперемия лица, повышенная потливость, чувство жара, повышение уровня 5-гидроксииндола уксусной кислоты в моче и др. Совокупность этих симптомов Зигфрид Оберндорфер назвал карциноидным синдромом. В последующем было установлено, что эти симптомы обусловлены гиперпродукцией биогенных аминов в ходе возникновения и развития НЭО [1].

В 1963 г. Уильямс и Сандлер предложили одну из самых известных классификаций карциноидных опухолей. Все карциноидные новообразования были классифицированы эмбриогенетически: опухоли из передней кишки (респираторная система, желудок, двенадцатиперстная кишка и проксимальный отдел тощей кишки), средней кишки (дистальный отдел тощей кишки, подвздошная кишка, аппендикс и восходящий отдел толстой кишки) или задней кишки (поперечный и нисходящий отделы толстой кишки и прямая кишка) [2].

Кроме того, в 2000 г. была принята еще одна классификация НЭО человека, где НЭО классифицированы в зависимости от происхождения и биологических свойств опухоли, в частности от того, какой гормон она продуцирует:

- 1) инсулинома — опухоль из инсулинсекретирующих бета-клеток поджелудочной железы;
- 2) гастриномы — гастринпродуцирующие опухоли поджелудочной железы или двенадцатиперстной кишки, их развитие сопровождается гиперсекрецией в желудке соляной кислоты, которая повреждает слизистую оболочку

желудочно-кишечного тракта (синдром Золлингера—Эллисона);

- 3) карциноиды — опухоли, развивающиеся из энтерохромаффинных EC-клеток желудочно-кишечного тракта, выделяющие множество гормонов, производящие и запасующие серотонин;
- 4) випома — опухоль, исходящая из эндокринных клеток поджелудочной железы, продуцирующих вазоактивный интестинальный полипептид (синдром Вернера—Моррисона);
- 5) глюкагонома — опухоль из альфа-клеток островков поджелудочной железы, секретирует глюкагон;
- 6) феохромоцитома — гормонально-активная опухоль мозгового слоя надпочечников, секретирует адреналин и норадреналин;
- 7) множественные эндокринные неоплазии, характеризующиеся возникновением новообразований в нескольких (≥ 2) эндокринных органах.

В классификацию НЭО, разработанную Всемирной организацией здравоохранения в 2000 г., впервые были введены термины «эндокринная опухоль» и «эндокринный рак» для стратификации устаревшего термина «карциноид» на различные прогностические группы [3].

Основная концепция данной классификации заключается в выделении доброкачественных НЭО, НЭО с неопределенным биологическим поведением и злокачественных нейроэндокринных карцином. Оценка злокачественности была основана на морфологических параметрах (ангиоинвазии) и наличии метастазов. Однако практическое использование этой системы было ограничено необходимостью комбинировать критерии стадирования и градации при диагностике НЭО с неопределенным биологическим поведением [4, 5].

В 2004 г. опухоли были разделены в зависимости от морфологической структуры на 2 группы: высокодифференцированные НЭО, которые схожи с классическими карциноидами и имеют относительно доброкачественное течение, и низкодифференцированные НЭО (нейроэндокринный рак) [6].

В 2010 г. Всемирная организация здравоохранения представила пересмотренную классификацию, основанную на пролиферативной активности (с использованием как митотического индекса, так и Ki-67). Высокодифференцированные опухоли классифицируются как НЭО класса I или II, а низкодифференцированные — как класс III (нейроэндокринная карцинома). Предполагается, что морфология и корреляция классов таковы: высокодифференцированные опухоли (класс I или II) имеют низкий индекс пролиферации, а низкодифференцированные опухоли (III класс) — высокий [7–9].

Единой классификации НЭО женской репродуктивной системы нет [10].

НЭО локализуются преимущественно в желудочно-кишечном тракте (73,7 % случаев) и бронхолегочной системе (25,1 %). В пределах желудочно-кишечного тракта большинство опухолей развиваются в тонкой кишке (28,7 % наблюдений), аппендиксе (18,9 %) и прямой кишке (12,6 %). Также НЭО встречаются в поджелудочной железе, желчном пузыре, печени, половых органах (<10 %). НЭО половых органов, в частности яичников, являются редкими новообразованиями.

При этом во всех наблюдениях и публикациях указывается на то, что наиболее распространенной формой первичных НЭО женской репродуктивной системы является карциноид яичников, и эти опухоли встречаются в сочетании со зрелой тератомой. Эти новообразования редко идентифицируются в сочетании с опухолями желточного мешка, Бреннера и опухолями из клеток Сертоли–Лейдига.

Первичные карциноиды яичников составляют <0,1 % всех опухолей яичников и 0,5–1,7 % всех карциноидных опухолей. Они содержат высокодифференцированные нейроэндокринные клетки и напоминают их аналоги в желудочно-кишечном тракте [11].

Согласно данным немногочисленных публикаций, заболевание развивается у женщин в возрасте от 14–15 до 79 лет, пик приходится на период перименопаузы и постменопаузы. У трети пациенток наблюдается карциноидный синдром, который чаще всего возникает при инсулярном карциноиде.

В большинстве случаев НЭО в яичниках встречаются в виде смешанных и мономорфных опухолей. Смешанные НЭО состоят из 2 компонентов: аденокарциномы и железисто-плоскоклеточного рака с включением клеток НЭО. Мономорфные НЭО состоят только из клеток мелкоклеточного рака, крупноклеточного рака, атипической карциноидной опухоли или типичной карциноидной опухоли.

Большинство первичных карциноидов яичников выявляются как случайная микроскопическая находка в толще зрелой тератомы («дермоидной кисти»), редко карциноид виден макроскопически в виде солидного узла желтого цвета.

В настоящее время выделены несколько разновидностей высокодифференцированных НЭО яичников: инсулярные карциноиды, трабекулярные карциноиды, струмальные карциноиды, карциноиды кубических клеток и карциноиды смешанного типа (рис. 1) [12, 13].

Инсулярный карциноид — наиболее распространенный тип карциноидной опухоли яичника. Он обычно развивается в зрелой тератоме («дермоидной кисте»), в частности в тех случаях, когда в толще опухоли присутствует эпителий органов дыхания или желудочно-кишечного тракта (рис. 2). Треть опухолей

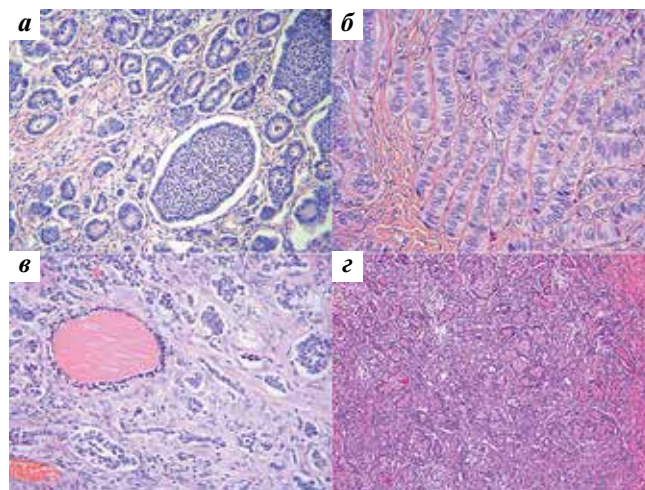


Рис. 1. Варианты карциноидной опухоли яичников: а — инсулярный карциноид; б — трабекулярный карциноид, состоящий из параллельных лент опухолевых клеток; в — струмальный карциноид с примесью трабекулярных карциноидов и случайных элементов щитовидной железы (в центре слева); г — муцинозный карциноид, состоящий из гнезд клеток с обильным внутрицитоплазматическим муцином. Окрашивание гематоксилином и еозином

Fig. 1. Variants of ovarian carcinoid tumors: a — insular carcinoid; б — trabecular carcinoid consisting of tumor cells arranged in parallel strips; в — strumal carcinoid admixed with trabecular carcinoids and random elements of the thyroid gland (in the center left); г — mucinous carcinoid consisting of cells with abundant intracytoplasmic mucin arranged in nests. Hematoxylin and eosin staining

ассоциированы с карциноидным синдромом. При этом показано, что степень выраженности карциноидного синдрома прямо пропорционально зависит от размера опухоли. Отмечено, что 2/3 опухолей диаметром >7 см вызывают карциноидный синдром [14].

Обычно опухоль твердая, светло-коричневая или желтая и варьирует в размерах от микроскопической до 20 см в диаметре. Гистологически она характеризуется небольшими ацинусами или трубчатыми железами, расположенными в виде небольших групп в волокнистой строме, в которой видны твердые островки. Ячейки обычно однородны и полигональными по форме, с центрально расположенными закругленными ядрами, в которых имеются включения хроматина «соль и перец». Обильная клеточная цитоплазма имеет базофильный или амфилофильный вид; плотные эозинофильные выделения, которые иногда подвергаются псаммоматозной кальцификации, обычно встречаются в просвете [15, 16].

Инсулярный карциноид следует дифференцировать с опухолью Бреннера, гранулезоклеточной опухолью, метастатической желудочно-кишечной карциномой и метастатической карциноидной опухолью.

Важным признаком дифференциальной диагностики является то, что карциноидная опухоль не имеет «кофейных» ядер, которые характерны для опухоли Бреннера. Гранулезоклеточная опухоль может быть

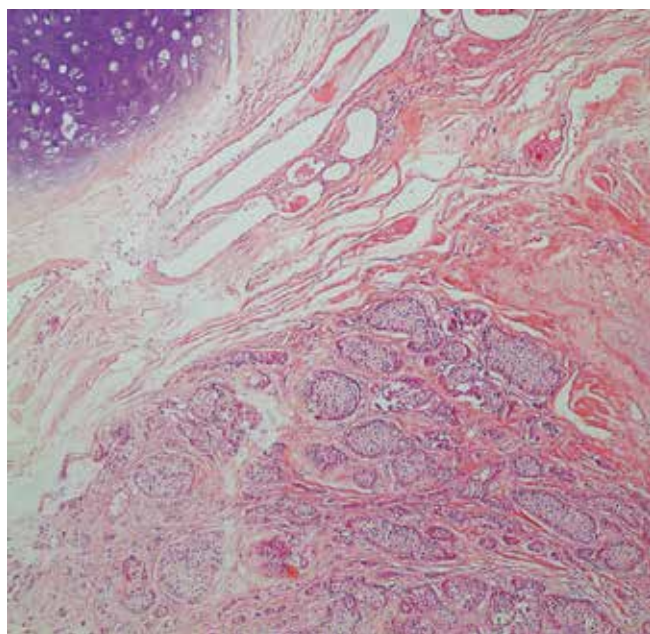


Рис. 2. Инсулярный карциноид яичника, связанный со зрелой тератомой (верхняя область, слева). Островок опухолевых клеток в фиброматозной строме (нижняя область, справа). Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 40$

Fig. 2. Insular carcinoid tumor of the ovary associated with mature teratoma (top, left field). Island of the tumor cell in fibromatous stroma (bottom, right field). Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$

ошибочно принята за карциноидную, особенно в тех случаях, когда опухолевые клетки представлены ацинарной архитектурой и обильной цитоплазмой. Метастатические желудочно-кишечные опухоли обычно двусторонние и более крупные, чем первичные карциноидные опухоли. Они, как правило, имеют более волокнистую строму, плеоморфизм и оживленную митотическую активность.

Трабекулярные карциноиды похожи по внешнему виду на карциноиды, развивающиеся в процессе эмбриогенеза из передней и задней трубок. Они обычно возникают из тератоматозных элементов яичника, поэтому плотная структура напоминает тератому. Микроскопически опухоли состоят из разветвляющихся лент или трабекул однородных опухолевых клеток в плотной волокнистой строме. Ленты и шнуры обычно имеют толщину 1 слоя, но иногда отмечается толщина 2 клеточных слоев, и длинные оси клеток параллельны друг другу. Дифференцировать трабекулярный карциноид следует с опухолью клеток Сертоли—Лейдига. Прогноз почти всегда благоприятный, поскольку в нескольких исследованиях сообщалось, что у пациентов не было метастазов, и только 1 больная умерла. Карциноидный синдром редко встречается у пациентов с трабекулярным карциноидом [17].

Струмальные карциноиды состоят из ткани щитовидной железы, смешанной с карциноидной опухолью

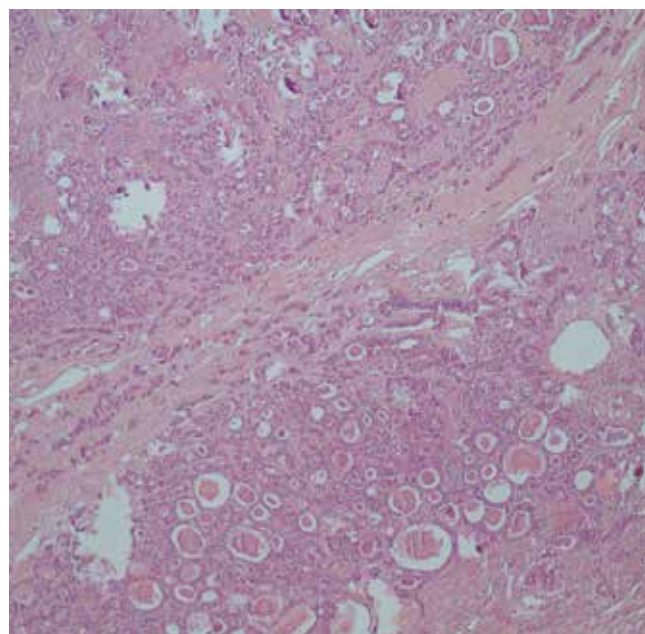


Рис. 3. Струмальный карциноид яичника. Струма (нижняя часть) смешивается с карциноидной опухолью (сверху). Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 40$

Fig. 3. Strumal carcinoid of the ovary. Struma (bottom) is admixed with carcinoid tumor (top). Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$

(рис. 3). При этом чаще всего встречается сочетание карциноида трабекулярного типа с включениями тиреоидной ткани (нормального либо фолликулярно-узлового строения). За счет последней в 8 % наблюдений возникают симптомы функционирования ткани щитовидной железы.

Доля каждого элемента в разных опухолях различна. Прогноз струмального карциноида яичников на ранних стадиях весьма благоприятный. При этом в литературе описано несколько клинических случаев, когда струмальный карциноид яичников имел множественные метастазы в костях скелета и молочной железе [18].

Муцинозный карциноид является наименее распространенным типом карциноида яичников и составляет 1,5 % случаев НЭО женской репродуктивной системы. Эти новообразования состоят из мелких желез, выстланных столбчатыми или кубовидными клетками в волокнистой строме. Некоторые железы плавают в пулах бесклеточного муцина. Опухолевые клетки могут содержать как нейроэндокринные гранулы, так и интрацитоплазматический муцин (рис. 4).

Некоторые клетки муцинозного карциноида имеют внешний вид бокаловидных клеток. Микроскопические признаки цитологической атипичности минимальны. Редко опухоль имеет атипичный или даже карциноматозный компонент, со скоплением опухолевых клеток в виде островков или тесно сложенных желез с тяжелой цитологической атипичией,

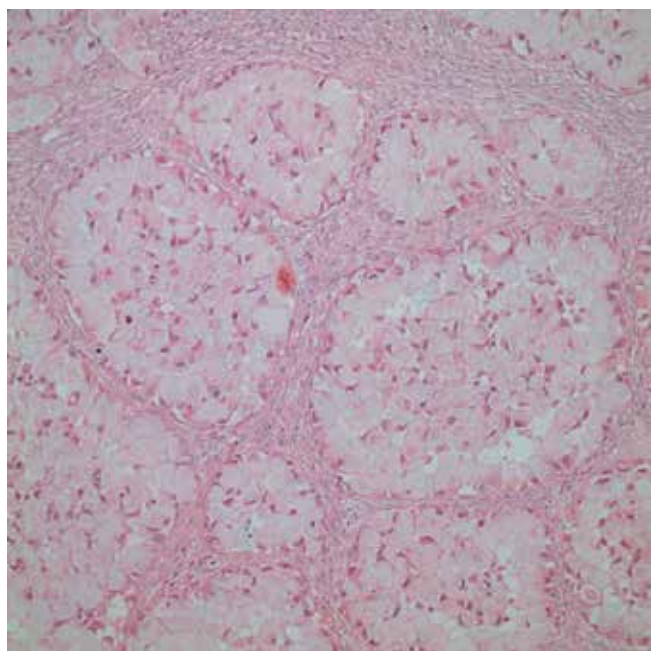


Рис. 4. Муцинозная карциноидная опухоль яичника. Опухолевые клетки имеют вид бокаловидных клеток и содержат муцин. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 4. Mucinous carcinoid tumor of the ovary. Tumor cells have goblet cell phenotype and contain mucin. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

некрозами и высокой митотической активностью ядер [19–21].

Первичная муцинозная карциноидная опухоль яичника дифференцируется с метастазами карциноида тонкой кишки в яичниках и первичными муцинозными опухолями яичников. Метастатические опухоли яичников, как правило, двусторонние и имеют многоузловую структуру. Первичная муцинозная карциноидная опухоль яичника несколько более агрессивна, чем другие типы НЭО яичника, так, большинство муцинозных карциноидов имеют склонность к лимфоваскулярной инвазии и региональному и системному метастазированию. Кроме того, при метастазах карциноида тонкой кишки в яичниках признаки карциноидного синдрома продолжают наблюдаться после удаления опухолей яичников.

Карциноиды яичников смешанного типа характеризуются тем, что в толще опухоли определяются как минимум 2 и более типов карциноидных опухолей. К числу смешанных карциноидов яичников относят мелкоклочную карциному гиперкальциемического типа (рис. 5), мелкоклочную карциному легочного типа и НЭО немелкоклеточного типа.

Мелкоклеточная карцинома гиперкальциемического типа представляет собой низкодифференцированную опухоль, состоящую в основном из небольших синих клеток. Гистогенез опухоли до сих пор неизвестен,

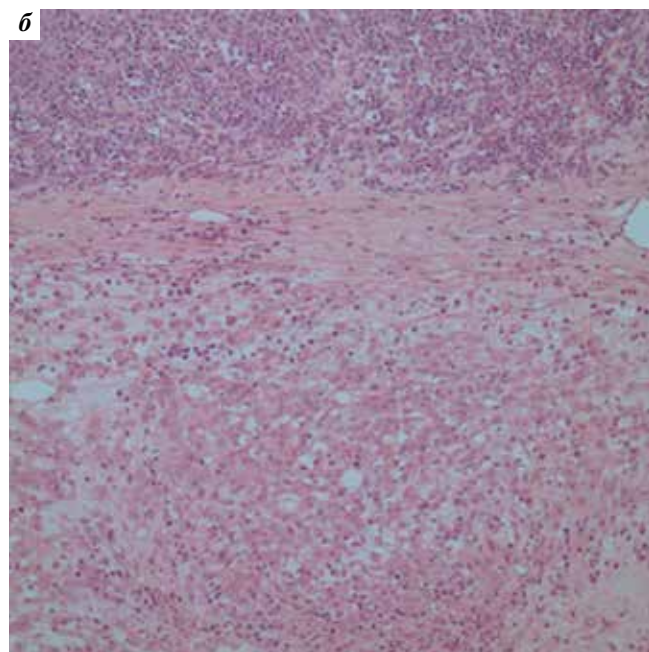
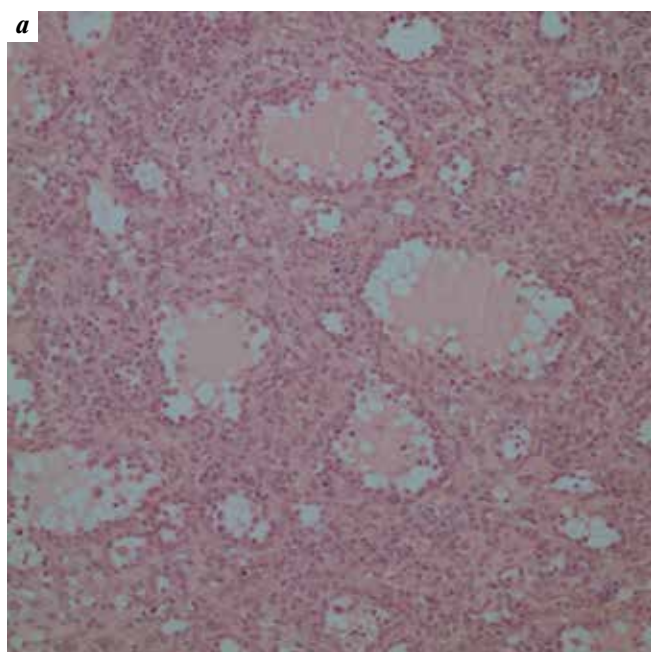


Рис. 5. Мелкоклеточная карцинома — гиперкальциемический тип нейроэндокринной опухоли яичника: а — диффузно распределенные небольшие овальные круглые клетки и фолликулоподобные кистозные пространства. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$; б — мелкоклочный компонент (сверху) сопоставлен с немелкоклеточным компонентом (снизу), который состоит из крупных ядер и умеренной и обильной эозинофильной цитоплазмы. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 5. Small cell carcinoma — hypercalcemic type of ovarian neuroendocrine tumors: а — diffusely distributed small oval to round cells and follicle-like cystic spaces. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$; б — small cell component (top) juxtaposed to large cell component (bottom) that comprise of large nuclei and moderate to abundant eosinophilic cytoplasm. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

но она больше не считается НЭО. Эти опухоли обычно наблюдаются у молодых женщин (средний возраст 24 года). У 2/3 пациенток наблюдается паранеопластическая гиперкальциемия, которая связана с секрецией паратиреоидного гормона [22, 23].

Эти опухоли чаще всего односторонние, имеют многоузловую структуру, их размеры достигают 15 см. Поверхность разреза твердая, серо-коричневого цвета, наблюдаются некрозы, кровоизлияния и кистозная дегенерация. Микроскопически опухоль обычно представляет собой листы, гнезда и шнуры. Клетки опухоли имеют скудную цитоплазму и небольшие овальные округлые ядра. Обычно видны ядрышки и митотические фигуры. Большие клетки с везикулярными ядрами и обильной цитоплазмой могут наблюдаться на отдельных участках. В 10 % случаев присутствуют злокачественные, атипичные или злокачественные муцинозные эпителиальные очаги. При иммуногистохимических исследованиях установлено, что большинство мелкоклеточных опухолей гиперкальциемического типа положительны к цитокератину AE1/AE3, CD10, WT-1, кальретинину и EMA, реже — к виментину, BerEP4, CD56 и синаптофизину. И отрицательны к S100, CD99, ингибину, B72.3, десмину, хромогранину и TTF-1 [24, 25].

Мелкоклеточные опухоли гиперкальциемического типа следует дифференцировать с гранулезоклеточной опухолью яичников. Гранулезоклеточная опухоль детского типа обычно наблюдается у девочек в первые 10 лет жизни и связана с эстрогенными проявлениями. Микроскопически опухолевые клетки имеют узловатый вид и более хаотичную структуру. Кроме того, гранулезоклеточная опухоль детского типа положительна к ингибину, кальретинину, SF1, FOXL2.

В мелкоклеточной карциноме гиперкальциемического типа также присутствуют зародышевые и соматические мутации в гене комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF *SMARCA4*. С мутацией этого гена, также известного как *BRG1*, клетка утрачивает способность синтезировать белок *SMARCA4*. Таким образом, отсутствие этого белка в толще исследуемого среза опухоли с большей вероятностью свидетельствует в пользу мелкоклеточного карциноида гиперкальциемического типа, что может стать важным дифференциальным критерием [26–28]. Однако белок *SMARCA4* отсутствует и в 95 % рабдоидных опухолей внутричерепных и экстракраниальных локализаций. В связи с этим некоторые авторы предложили переименовать мелкоклеточный карциноид яичников гиперкальциемического типа в злокачественную рабдоидную опухоль яичника [29].

Мелкоклеточная карцинома яичников легочного типа подобна мелкоклеточной карциноме легких и в то же время по клинике и гистологической структуре отличается от мелкоклеточной карциномы

гиперкальциемического типа. Этот тип карциноида яичников обычно встречается у женщин в постменопаузе. У большинства пациенток заболевание проявляется увеличением живота в объеме за счет асцита. Диаметр опухоли варьирует от 4,5 до 26 см (в среднем 13,5 см). При микроскопическом исследовании мелкоклеточная карцинома яичников легочного типа выявляется в сочетании с эпителиальными опухолями, наиболее часто — с эндометриоидной аденокарциномой. Опухолевые клетки имеют скудную цитоплазму и небольшие овальные ядра с мелкозернистым хроматином и незаметным ядрышком. Иммуногистохимически опухоль обычно положительна к цитокератину AE1/AE3, цитокератину 20, хромогранину А, синаптофизину, NSE и CD56. Мелкоклеточную карциному яичников легочного типа следует дифференцировать с метастатическим раком легких. Несмотря на то что эти опухоли сходны гистопатологически, иммуногистохимический ответ на TTF-1 чаще характерен для метастазов рака легких. Мелкоклеточная карцинома гиперкальциемического типа чаще встречается у молодых женщин и не сочетается с другими формами эпителиальных опухолей яичников. Эти опухоли чрезвычайно злокачественны и ведут себя очень агрессивно независимо от стадии [30].

Немелкоклеточная нейроэндокринная карцинома яичников является недифференцированной формой карциномы и состоит из крупных клеток, демонстрирующих нейроэндокринную дифференцировку. Обычно ассоциируется с муцинозной пограничной опухолью, эндометриоидной аденокарциномой. Опухолевые клетки крупные, с гиперхроматическими ядрами и простейшими ядрышками, часто встречаются митотические фигуры и некрозы. Иммуногистохимически опухоль отвечает положительно на все нейроэндокринные маркеры [31]. Крайне агрессивна и в большинстве случаев имеет плохой прогноз [32].

Таким образом, НЭО яичников редко проявляются специфическими для них симптомами, их симптомы не отличаются от таковых при распространенных формах новообразований. В связи с этим диагностика НЭО яичников происходит в рамках обследований больных с подозрением на злокачественную опухоль. Более того, в доступной нам литературе нет достоверных и исчерпывающих сведений об алгоритме обследования.

Наряду с этим, как правило, пациентки с НЭО подвергаются стандартному алгоритму обследования больных с новообразованиями яичников.

Алгоритм обследования женщин с целью выявления рака яичников в качестве международного стандарта диагностики рака яичников принят в 1988 г. Обществом онкологов-гинекологов (Society of Gynecologic Oncology, SGO) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of

Obstetricians and Gynecologists, ACOG) и включает клинический осмотр, лучевые методы визуализации (ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию) и иммунологический метод (определение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови). Однако согласно клиническим рекомендациям по лечению НЭО от 2014 г. обследование больных с НЭО независимо от их локализации предполагает:

- 1) осмотр гинекологом (бимануальное ректовагинальное исследование с цитологическим контролем состояния шейки матки и эндометрия, целесообразно проведение пункции заднего свода влагалища для верификации диагноза);
- 2) инструментальные исследования (электрокардиография стандартная, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, шейно-надключичных областей, щитовидной и паращитовидных желез, спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с пероральным и внутривенным болюсным контрастированием);
- 3) диагностическую лапароскопию;
- 4) лабораторные исследования (исследование уровня специфических биохимических маркеров НЭО в сыворотке крови, моче);
- 5) определение уровней общего (универсального) маркера (хромогранина А в крови) и специфических маркеров (5-гидроксииндолуксусной кислоты в суточной моче; серотонина в крови; нейронспецифической енолазы в крови; адреналина в крови; норадреналина в крови; инсулина в крови; кальцитонина в крови; гистамина в крови; адренокортикотропного гормона в крови; вазоинтестинального пептида в крови; глюкагона в крови; паратиреоидного гормона в крови; кортизола в крови; пролактина в крови; метанефрина в суточной моче; норметанефрина в суточной моче);
- 6) срочное и плановое патоморфологическое исследование операционного материала;
- 7) плановое иммуногистохимическое исследование операционного материала (определение экспрессии Ki-67, синаптофизина, хромогранина А);
- 8) генетическое исследование на наличие синдрома множественной эндокринной неоплазии (множественная эндокринная неоплазия типа I, ПА, ПВ, синдром Хиппеля–Линдау, синдром Карни); лица с установленным синдромом множественной эндокринной

неоплазии и их родственники во II–III декаде жизни также должны подвергаться тщательному обследованию и мониторингу при подозрении на синдром множественной эндокринной неоплазии при генетическом исследовании.

В связи с редкостью НЭО яичников отдельной классификации TNM и FIGO для них не установлено, и стадияются они по системе TNM, принятой для рака яичников.

Основной метод лечения НЭО яичников – хирургический. Возможные варианты хирургического лечения определяются гистологической формой и биологической активностью опухоли, стадией заболевания.

Важно учитывать, что лечение карциноидов яичников и карциноидного рака различно, это обусловлено различной степенью дифференцировки опухолей и агрессивностью течения. Так, карциноиды являются высокодифференцированными и менее агрессивными НЭО, поэтому молодым больным при одностороннем поражении яичников может быть предложена органосохраняющая операция, в остальных случаях выполняется полная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооварэктомией и оментэктомией). При наличии карциноидного синдрома могут быть предложены аналоги соматостатина.

Мелко- и крупноклеточный рак яичников характеризуется агрессивным течением, по гистологической характеристике схож с мелкоклеточным раком легких. Стандартным хирургическим вмешательством является полная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооварэктомией и оментэктомией) с последующим проведением адъювантной химиотерапии по схеме, аналогичной таковой при мелкоклеточном раке легкого. При этом в доступной нам литературе не рассматривается вопрос о выполнении тазовой и парааортальной лимфаденэктомии как обязательного этапа хирургического лечения. На наш взгляд, больным с мелко- и крупноклеточным раком яичников необходимо выполнить как минимум селективную подвздошную лимфаденэктомию со срочным гистологическим исследованием для уточнения микроскопической структуры лимфатических узлов и стадирования заболевания. При наличии метастазов правомерно выполнение тотальной тазовой лимфаденэктомии.

При мелкоклеточном раке яичников гиперкальцемического типа часто встречаются гиперкальциемия, гипонатриемия и задержка жидкости.

С учетом агрессивного характера НЭО назначают адъювантную химиотерапию. По данным литературы, наиболее эффективными схемами химиотерапии являются этопозид + цисплатин или винкристин + дактиномицин + циклофосфан. Применение

высоких доз химиотерапии еще не исследовано. Лучевую терапию проводят только для локального воздействия.

Общая 5-летняя выживаемость больных с карциноидными опухолями яичников, по данным разных авторов, составляет от 67,2 до 82 % [33]. На момент установления диагноза около 13 % пациенток имеют метастазы. Наиболее часто (60 % случаев) злокаче-

ственные карциноиды метастазируют в печень и лимфатические узлы, реже — в кости. Редкими локализациями метастазов являются головной мозг и молочная железа [34].

Прогноз заболевания зависит от степени распространенности, локализации, гистологического строения, степени дифференцировки опухоли, а также от подходов и стратегии лечения [35].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms. *Frankf Z Pathol* 1907;1:425–32.
2. Williams E.D., Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963;1:238–9. PMID: 14000847.
3. Solcia E., Klöppel G., Sobin L. et al. Histological typing of endocrine tumours. 2nd edn. World Health Organization. Berlin: Springer, 2000.
4. Klöppel G., Perren A., Heitz P.U. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004;1014:13–27. DOI: 10.1196/annals.1294.002.
5. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(suppl 1):S1–16. DOI: 10.1530/ERC-11-0013.
6. Schmitt A.M., Blank A., Marinoni I. et al. Histopathology of NET: current concepts and new developments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30(1):33–43. PMID: 26971842. DOI: 10.1016/j.beem.2016.02.002.
7. Bosman F., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO classification of Tumours of the digestive system. 4th edn. Lyon: IARC Press, 2010.
8. Rindi G., Klöppel G., Alhman H. et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449(4):395–401. PMID: 16967267. DOI: 10.1007/s00428-006-0250-1.
9. Rindi G., Klöppel G., Couvelard A. et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451(4):757–62. PMID: 17674042. DOI: 10.1007/s00428-007-0452-1.
10. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO classification of tumours of the female reproductive organs. Lyon: IARC Press, 2014.
11. Tavassoli F.A., Devilee P. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003.
12. Rouzbahman M., Clarke B. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: Select topics. *Semin Diagn Pathol* 2013;30:224–33.
13. Robboy S.J., Norris H.J., Scully R.E. Insular carcinoid primary in the ovary. A clinicopathologic analysis of 48 cases. *Cancer* 1975;36(2):404–18. PMID: 1157010.
14. Soga J., Osaka M., Yakuwa Y. Carcinoids of the ovary: an analysis of 329 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19(3):271–80. PMID: 11144518.
15. Diaz-Montes T.P., Rosenthal L.E., Bristow R.E., Grumbine F.C. Primary insular carcinoid of the ovary. *Gynecol Oncol* 2006;101(1):175–8. PMID: 16298421. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.10.015.
16. Lagoudianakis E.E., Markogiannakis H., Karantzikos G. et al. Primary insular carcinoid of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(5):554–5. PMID: 19051836.
17. Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. 2nd edn. Eds.: S.J. Robboy et al. London: Churchill Livingstone, 2009.
18. Kurabayashi T., Minamikawa T., Nishijima S. et al. Primary strumal carcinoid tumor of the ovary with multiple bone and breast metastases. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36(3):567–71. PMID: 20598039. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01231.x.
19. Baker P.M., Oliva E., Young R.H. et al. Ovarian mucinous carcinoids including some with a carcinomatous component: a report of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:557–68.
20. Buis C.C., van Doorn H.C., Dinjens W.N., Ewing P.C. Mucinous carcinoid of the ovary: report of a case with metastasis in the contralateral ovary after ten years. *Rare Tumors* 2010;2(3):e39. PMID: 21139955. DOI: 10.4081/rt.2010.e39.
21. Wolpert H.R., Fuller A.F., Bell D.A. Primary mucinous carcinoid tumor of the ovary. A case report. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:156–62. PMID: 2541091.
22. Young R.H., Oliva E., Scully R.E. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1102–16.
23. Matias-Guiu X., Prat J., Young R.H. et al. Human parathyroid hormone-related protein in ovarian small cell carcinoma. An immunohistochemical study. *Cancer* 1994;73(7):1878–81. PMID: 8137214.
24. McCluggage W.G., Oliva E., Connolly L.E. et al. An immunohistochemical analysis of ovarian small cell carcinoma of hypercalcemic type. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:330–6. PMID: 15381902.
25. Aguirre P., Thor A.D., Scully R.E. Ovarian small cell carcinoma. Histogenetic considerations based on immunohistochemical and other findings. *Am J Clin Pathol* 1989;92:140–9.
26. Witkowski L., Carrot-Zhang J., Albrecht S. et al. Germline and somatic SMARCA4 mutations characterize small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Nat Genet* 2014;46:438–43.
27. Jelinic P., Mueller J.J., Olvera N. et al. Recurrent SMARCA4 mutations in small cell carcinoma of the ovary. *Nat Genet* 2014;46:424–6.
28. Ramos P., Karnezis A.N., Craig D.W. et al. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, displays frequent inactivating germline and somatic mutations in SMARCA4. *Nat Genet* 2014;46:427–9.
29. Foulkes W.D., Clarke B.A., Hasselblatt M. et al. No small surprise — small cell carcinoma of the ovary, hypercalcaemic type, is a malignant rhabdoid tumour. *J Pathol* 2014;233(3):209–14. PMID: 24752781. DOI: 10.1002/path.4362.
30. Eichhorn J.H., Young R.H., Scully R.E. Primary ovarian small cell carcinoma of pulmonary type. A clinicopathologic, immunohistologic, and flow cytometric analysis of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 1992;16(10):926–38. PMID: 1384368.
31. Veras E., Deavers M.T., Silva E.G., Malpica A. Ovarian nonsmall cell neuroendocrine carcinoma: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(5):774–82. PMID: 17460463. DOI: 10.1097/01.pas.0000213422.53750.d1.
32. Chen K.T. Composite large-cell neuroendocrine carcinoma and surface epithelial-stromal neoplasm of the ovary. *Int J Surg Pathol* 2000;8(2):169–74. PMID: 11493984. DOI: 10.1177/106689690000800214.
33. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors.

Cancer 2003;97(4):934–59.

PMID: 12569593. DOI: 10.1002/cncr.11105.

34. Tan E.H., Tan C. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 2011;2(1):28. PMID: 21603312.

DOI: 10.5306/wjco.v2.i1.28.

35. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей. Под ред. М. Кэплина, Л. Кволса. М.: Практическая медицина, 2011. С. 11, 17–19, 23, 37, 43, 54, 88,

100. [Handbook of Neuroendocrine Tumors. Ed. by M. Caplin, L. Kvols. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2011. Pp. 11, 17–19, 23, 37, 43, 54, 88, 100. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.О. Никогосян: написание текста рукописи, научное редактирование;

М.Н. Секерская: обзор публикаций по теме статьи;

Т.Ш. Тагибова: обзор публикаций по теме статьи;

О.А. Анурова: написание текста рукописи, научное редактирование.

Authors' contributions

S.O. Nikogosyan: article writing, scientific editing;

M.N. Sekerskaya: reviewing of publications of the article's theme;

T.S. Tagibova: reviewing of publications of the article's theme;

O.A. Anurova: article writing, scientific editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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