

Для цитирования: Маркарова Е.В., Гуревич Л.Е., Бондаренко Е.В., Шикина В.Е., Когония Л.М. Сложности дифференциальной диагностики низкодифференцированной крупноклеточной нейроэндокринной карциномы шейки матки. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 178–185. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-178-185

For citation: Markarova E.V., Gurevich L.E., Bondarenko E.V., Shikina V.E., Kogonia L.M. Complexities in differential diagnosis of poorly differentiated large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 178–185. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-178-185

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ КАРЦИНОМЫ ШЕЙКИ МАТКИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.В. Маркарова¹, Л.Е. Гуревич¹, Е.В. Бондаренко^{1,2}, В.Е. Шикина¹,
Л.М. Когония¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2

²ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России

Россия, 117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Аннотация

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) женских половых органов, в том числе шейки матки, считаются крайне редкими локализациями. Из всех НЭО шейки матки 80 % составляют мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы, на долю которых приходится 1–3 % всех случаев рака шейки матки, представляющие очень агрессивные злокачественные опухоли с плохим прогнозом и пока ограниченными возможностями их эффективного лечения. Это приводит к искажению истинной частоты встречаемости, поскольку во многих случаях их нейроэндокринная дифференцировка при постановке диагноза даже не предполагается и дополнительное иммуногистохимическое исследование не проводится. **Описание случая.** Представлен случай агрессивного течения низкодифференцированной крупноклеточной нейроэндокринной карциномы шейки матки у пациентки 40 лет. Отмечаются сложности и ошибки подходов к верификации диагноза, а также необходимость в применении расширенного диагностического комплекса для выбора оптимальной тактики ведения. Всего пациентке проводили IV линии ХТ после оперативного лечения и многоэтапного иммуногистохимического исследования. Однако несмотря на все предпринятые усилия, состояние пациентки резко ухудшилось, и она скончалась через 2 года и 1 мес от момента первичного обращения. **Заключение.** Отсутствие специфических симптомов, агрессивность течения, сложность диагностики на всех этапах и ограниченные возможности методов лечения определяют необходимость создания и развития отдельных центров по лечению НЭО любой степени злокачественности и различной локализации.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, шейка матки, иммуногистохимическое исследование, крупноклеточная нейроэндокринная карцинома.

COMPLEXITIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF POORLY DIFFERENTIATED LARGE CELL NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE CERVIX: A CASE REPORT

E.V. Markarova¹, L.E. Gurevich¹, E.V. Bondarenko^{1,2}, V.E. Shikina¹, L.M. Kogonia¹

¹M.F. Vladimirsky Moscow Research Clinical Institute

61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia

²I.I. Dedov Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia

11, D. Ulyanova St., Moscow, 117292, Russia

Abstract

Neuroendocrine tumors (NETs) of the female reproductive system, including the cervix, are considered to be extremely rare localizations. The majority (about 80 %) of these cervical NETs are small-cell neuroendocrine carcinomas (SCNECs), which are highly aggressive and have a poor prognosis. Many SCNECs are not recognized leading to a missed diagnosis. Diagnosis relies on identifying neuroendocrine differentiation through immunohistochemical (IHC) examinations, but sometimes this step is omitted. **Case presentation.** We herein report a case of a low-differentiated large-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix in a 40-year-old woman. Verification of the diagnosis was challenging, that required the use of an extended diagnostic complex to identify the optimal management strategy. After surgery the patient received a total of 4 lines of chemotherapy and underwent IHC testings. However, despite all efforts, the patient's condition worsened significantly, leading to the death 2 years and 1 month after her initial visit. **Conclusion.** Vague symptoms, aggressive progression, diagnostic difficulty, and limited treatments indicate the need to create specialized centers for the treatment of NETs of any tumor grade and location.

Key words: neuroendocrine tumour, cervix, immunohistochemical study, large cell neuroendocrine carcinoma.

Введение

Общая заболеваемость нейроэндокринными опухолями (НЭО) растет за счет лучшей осведомленности специалистов и персонализации медицины в целом. Чаще всего они встречаются в пищеварительном тракте и легких, составляя, по разным данным, 60–80 % всех НЭО. Это приводит к искажению истинной частоты встречаемости, поскольку во многих случаях их нейроэндокринная дифференцировка при постановке диагноза даже не предполагается и дополнительное иммуногистохимическое исследование не проводится.

В 1991 г. W.D. Travis et al. [1] выделили четыре подтипа НЭО: высокодифференцированные типичные (ТК) и атипичные карциноиды (АТК), низкодифференцированные крупноклеточные и мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы (НЭК – МК НЭК и МК НЭК), которые определены классификацией для НЭО легких и женских половых органов, учитывая их схожие морфологические характеристики. Из всех НЭО шейки матки 80 % составляют МК НЭК, на долю которых приходится 1–3 % всех случаев рака шейки матки [2–4]. Нейроэндокринные опухоли шейки матки представляют собой очень трудно диагностируемые агрессивные злокачественные опухоли с плохим прогнозом и пока ограниченными возможностями их эффективного лечения. Нейроэн-

докринные опухоли женских половых органов, в том числе шейки матки, считаются крайне редкими локализациями.

Мы представляем клинический случай агрессивного течения низкодифференцированной крупноклеточной нейроэндокринной карциномы шейки матки у женщины 40 лет.

Описание клинического случая

Пациентка М., 40 лет, с неотягощенным гинекологическим анамнезом, сохраненным менструальным циклом, имеющая в анамнезе 3 родов, в мае 2020 г. в экстренном порядке госпитализирована в ГКБ г. Москвы в связи с жалобами на кровянистые выделения из половых путей. Выполнено раздельное диагностическое выскабливание и биопсия образования шейки матки, при гистологическом исследовании которого выявлена картина умеренно дифференцированного неороговевающего плоскоклеточного и недифференцированного рака. При ИГХ-исследовании: низкодифференцированная эндоцервикальная аденокарцинома неспецифического типа. Далее по месту жительства выполнено комплексное дообследование, по результатам которого выявлено объемное образование шейки матки. По данным КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием вторичные

образования не выявлены. 7.07.20 в условиях ГKB г. Москвы выполнено оперативное вмешательство в объеме расширенной экстирпации матки с придатками и тазовой лимфаденэктомией. Гистологическое заключение: низкодифференцированная эндоцервикальная аденокарцинома шейки матки, инвазия – 2 см, протяженность – 2 см, без инвазии в параметрий, наличие комплексов опухоли в 1 мм от краев резекции, pT1b pNx M0. Выписана в удовлетворительном состоянии с диагнозом: Рак шейки матки pT1b pNx M0 Ib стадия под наблюдением онколога по месту жительства. С июля по октябрь 2020 г. пациентка не обращалась в медицинские учреждения, т. к. опасалась инфицирования COVID-19.

Учитывая гистоморфологическое заключение, по решению онкологического консилиума в одном из федеральных онкологических центров (14.10.20) с 02.11.20 по 27.11.20 проведен курс дистанционной лучевой терапии (РОД 2,25 Гр, СОД 47,25 Гр) на ложе опухоли и лимфоколлектор. Химиотерапия не проводилась. Через 3,5 мес при контрольном ПЭТ/КТ от 23.03.21 выявлено прогрессирование заболевания в виде поражения обоих легких и местный рецидив – опухолевое образование в позадилобковом клетчаточном пространстве.

Учитывая отрицательную динамику, с 22.04.21 по 05.06.21 по месту жительства проведено 3 курса I линии химиотерапии (ХТ) по схеме: паклитаксел 175 мг/м², внутривенно, в 1-й день + цисплатин 75 мг/м², внутривенно, в 1-й день + бевацизумаб 15 мг/кг, в 1-й день, каждые 3 нед. При повторном ПЭТ/КТ от 20.06.21 выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования позадилобковой области – продолженный рост, увеличение размеров метастазов в легких и появление образования в дельтовидной мышце слева и в правой почке метастатического характера; малый плевральный выпот с 2 сторон. Также при МРТ органов малого таза 27.06.21 в динамике отмечается рост дополнительного образования позадилобковой области слева.

По решению онкологического консилиума в одном из федеральных онкологических центров рекомендована биопсия образования в позадилобковой области – в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ).

При пересмотре предоставленных гистологических препаратов выявлены фрагменты опухоли трабекулярного и папиллярного строения с видимыми митотическими фигурами и апоптозными тельцами (рис. 1А–Б), лимфатические узлы в исследованном материале не определяются. При гистологическом исследовании материала биопсии: фрагмент мышечной ткани с метастазом опухоли из клеток крупного и среднего размеров с гиперхромными, местами просветленными ядрами, заметными ядрышками, слабозозинофильным

широким ободком цитоплазмы, формирующих солидные и псевдожелезистые структуры, формированием периферических пописадов (рис. 1К). По результатам дополнительного ИГХ-исследования: клетки опухоли экспрессировали спектр общих нейроэндокринных маркеров – синаптофизина, хромогранина А, INSM-1 (рис. 1В), средний индекс пролиферации Ki67 – 73,5 % (рис. 1Г). Клетки опухоли также экспрессировали p16 и цитокератин 7 (рис. 1Ж, И), а экспрессия рецепторов к прогестерону выявлялась в стромах опухоли, но не в опухолевых клетках (рис. 1З). Морфологические изменения характерны для низкодифференцированной крупноклеточной нейроэндокринной карциномы шейки матки. Данные ИГХ-исследования привели к изменению диагноза и смене парадигмы лечения.

Дополнительное исследование сыворотки крови выявило повышение хромогранина А до 318,86 мкг/л (0–100 мкг/л), других клинически значимых изменений не выявлено. С августа по сентябрь 2021 г., по рекомендациям ГБУЗ МО МОНИКИ, с учетом данных гистоморфологического и ИГХ-исследований, прогрессирующее ухудшение соматического статуса (ECOG – 3), с паллиативной целью проведено 3 курса II линии ХТ по схеме: этопозид 100 мг/м², внутривенно, в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м², внутривенно, в 1-й день, 1 раз в 3 нед, 3 цикла, далее контрольное обследование.

При ПЭТ/КТ от 19.09.21: в сравнении с исследованием от 20.06.21 отмечается снижение активности очага позадилобкового пространства слева с повышенной метаболической активностью, увеличение очага вторичного генеза в правой почке, увеличение активности в очаге по краю дельтовидной мышцы с повышенной активностью вторичного характера; увеличение размеров множественных метастатических очагов в легких.

Учитывая прогрессирование заболевания на фоне II линии ХТ, высказано предположение о целесообразности проведения молекулярно-генетического исследования (МГИ) на наличие экспрессии PDL. 11.10.21 проведено исследование метастаза опухоли на наличие экспрессии PDL и выявлена позитивная реакция с PDL1 (CPS более 1 %).

С октября по декабрь 2021 г. проведено 3 курса III линии ХТ по схеме FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м², внутривенно, в 1-й день + кальция фолиат 400 мг/м², внутривенно, в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м², внутривенно, в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м², внутривенно, в течение 46 ч, каждые 2 нед. При ПЭТ/КТ от 10.01.22: в сравнении с исследованием от 19.09.21 выявлена отрицательная динамика в виде увеличения в размерах и в количестве вторичных образований паренхимы легких, правой почки с метаболической активностью ФДГ, увеличение в размерах образования в проекции мягких тканей дна мочевого

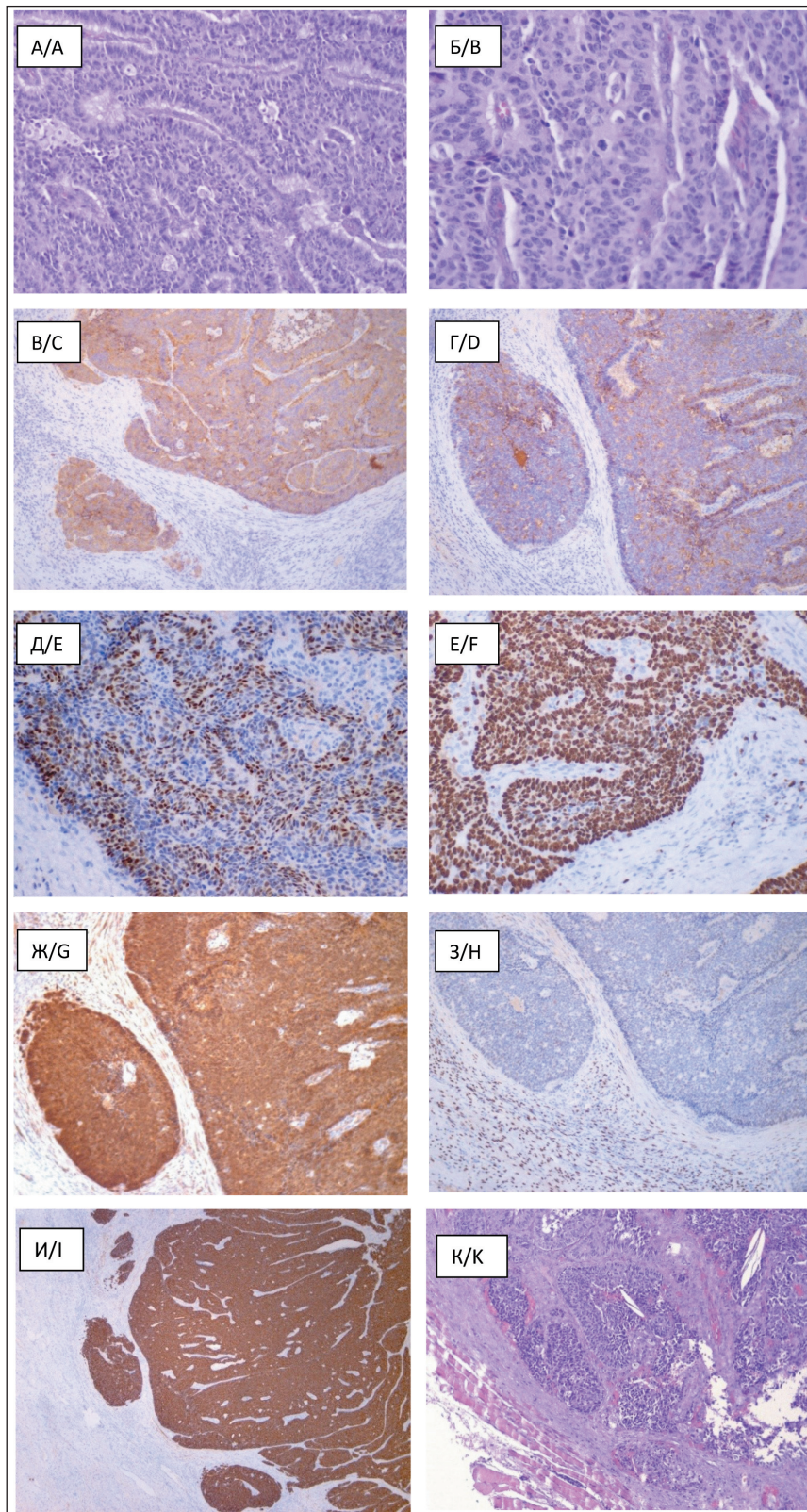


Рис. 1. Микрофото. Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома шейки матки. А. Опухоль образована из трабекулярных и папиллярных структур, $\times 250$. Б. При большем увеличении видны митотические фигуры и апоптотные тельца, $\times 400$.

Положительная реакция клеток опухоли с общими маркерами нейроэндокринной дифференцировки: с синаптофизин (В), хромогранином А (Г) и INSM-1 (Д), $\times 125$, $\times 250$, $\times 250$ соответственно.

Е. Высокая пролиферативная активность клеток опухоли, индекс Ki67 равен 73,5 %, $\times 250$. Ж. Интенсивная цитоплазматическая экспрессия p16 в клетках опухоли, $\times 250$. З. Экспрессия рецепторов к прогестерону в строме шейки матки, но не в клетках опухоли, $\times 250$. И. Интенсивная экспрессия цитокератина 7 в клетках опухоли, $\times 125$. К. Метастаз КК НЭК шейки матки в мышцу, $\times 40$. А, Б, К — окраска гематоксилином и эозином.

В—И — ИГХ-реакция. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Microphoto. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix.

A. The tumor is formed from trabecular and papillary structures, $\times 250$.

B. At higher magnification: mitotic figures and apoptotic bodies are visible, $\times 400$.

Positive reaction of tumor cells with general markers of neuroendocrine differentiation: with synaptophysin (C), chromogranin A (D) and INSM-1 (E), $\times 125$, $\times 250$ and $\times 250$, respectively. E. High proliferative activity of tumor cells, Ki67 index — 73.5 %, $\times 250$. G. Intense cytoplasmic expression of p16 in tumor cells, $\times 250$. H. Expression of progesterone receptors in the cervical stroma, but not in tumor cells, $\times 250$. I. Intense expression of cytokeratin 7 in tumor cells, $\times 125$.

K. Metastasis of cervical NEC to the muscle, $\times 40$.

A, B, K. — hematoxylin and eosin staining. C—I — IHC reaction.

Note: created by the authors

пузыря, с метаболической активностью ФДГ, метастатическое поражение надключичной области слева и межфасциального пространства мышц в паховой области слева, с метаболической активностью ФДГ. Сохраняется патологическая активность РФП дельтовидной мышцы слева.

Учитывая прогрессирование и резистентность опухоли на фоне III линии ХТ, в ГБУЗ МО МОНИКИ 13.01.22 вновь проведен онкологический консилиум, решением которого рекомендована IV линия ХТ по схеме: гемцитабин 1000 мг/м², внутривенно, в 1, 8 и 15-й дни, каждые 4 нед. Рекомендованная терапия

проводилась с 27.01.22 по 13.04.22. Все 3 линии ХТ проводились в условиях стационара отделения химиотерапии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При контрольном ПЭТ/КТ от 26.04.22: отрицательная динамика – увеличение размеров и количества высокоактивных метастазов в культе влагалища, легких, мягких тканях, паренхиме почек, надключичном лимфатическом узле слева; появление высокоактивных метастазов в паренхиме обеих почек, поджелудочной железе, внутригрудных и паховых лимфатических узлах слева.

17.05.22 пациентка консультирована в центре компетенции по лечению НЭО НМНИЦ им. Блохина, в ходе которой рекомендована, с сугубо паллиативной целью, «офлейбл», иммунотерапия Пембролизумабом в дозе 240 мг в/в кап. 1 раз в 21-й день. 23.05.22 онкологический консилиум в ГБУЗ МО МОНИКИ подтвердил возможность лечения «офлейбл», была подтверждена вышеуказанная рекомендация. 28.07.22 пациентка отметила резкое ухудшение общего состояния: беспокоили слабость, потеря аппетита, периодический подъем температуры тела до 38,7 °С. По месту жительства получала симптоматическую терапию – нестероидные противовоспалительные препараты с временным положительным эффектом. 7.06.22 больная экстренно госпитализирована в отделение нейрореанимации ЦРБ г. Мытищи с клиникой острого нарушения мозгового кровообращения, где скончалась 20.06.22.

Обсуждение

Нейроэндокринные опухоли женских половых органов встречаются редко, составляя 1,2–2,4 % НЭО всех типов и локализаций [4, 5]. Это приводит к достаточно частым ошибкам верификации при морфологической диагностике, относя их к другим нозологическим вариантам опухолей. В настоящее время считается доказанной этиопатогенетическая связь между возникновением мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы (МК НЭК) шейки матки и инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ) [6, 7]. По некоторым данным, ВПЧ был обнаружен во всех МК НЭК шейки матки (100 %), причем в большинстве случаев это был ВПЧ высокого риска (ВПЧ 18), а в 50 % случаев имела место сочетанная инфекция ВПЧ 18 и 16. Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (КК НЭК) шейки матки – еще более редкая опухоль, чем МК НЭК, с плохим прогнозом, о подходах к лечению которой в настоящее время известно очень мало, при этом многие авторы приводят данные, что в 88 % случаев КК НЭК были ВПЧ 16- или 18-позитивными [7]. В описанном клиническом наблюдении данных за наличие ВПЧ не выявлено.

Средний возраст на момент постановки диагноза у женщин с КК НЭК составил 37–46 лет [8], т.е. следует констатировать, что подобные агрессивные опухоли возникают у сравнительно

молодых женщин. Возраст нашей пациентки на момент диагностики заболевания был 40 лет.

В представленном нами случае КК НЭК шейки матки первым симптомом было появление кровянистых выделений из половых путей. Сложность диагностики этой патологии можно продемонстрировать на данном наблюдении. На начальных этапах лечения был поставлен диагноз: неороговевающий плоскоклеточный и недифференцированный рак, затем после ИГХ-исследования диагноз заменен на низкодифференцированную эндоцервикальную аденокарциному неспецифического типа. После операции пациентка выписана с окончательным диагнозом: Рак шейки матки pT1bpNxM0 Ib стадия. После пересмотра операционных микропрепаратов и биопсии из образования в дельтовидной мышце в ГБУЗ МО МОНИКИ первичный диагноз был изменен на низкодифференцированную крупноклеточную нейроэндокринную карциному шейки матки.

Во всех случаях в основе правильного лечения онкологических заболеваний лежит верно сформулированный диагноз. Чтобы избежать диагностических ошибок при верификации таких редких и сложных новообразований, как НЭК шейки матки, следует уделять особое внимание морфологическому исследованию с обязательным ИГХ-исследованием. При ИГХ-исследовании для подтверждения нейроэндокринной дифференцировки опухоли нельзя ограничиваться каким-то одним общим нейроэндокринным маркером, таким как синаптофизин или CD56, а необходимо использовать набор наиболее специфичных нейроэндокринных маркеров, которыми в настоящее время признаны хромогранин А и INSM-1, причем последний особенно важен при диагностике МК НЭК, т.к. является ядерным маркером, экспрессия которого не зависит от количества эндокринных гранул в клетке. Показано, что экспрессия INSM1 наблюдалась в 92 % НЭК женских половых органов, в то время как экспрессия хромогранина А, синаптофизина и CD56 – в 81, 96 и 69 % опухолей соответственно [9–11]. В 56,25 % случаев выявили экспрессию рецепторов к соматостатину 5-го типа, в 50 % – рецепторов 2-го типа, в 50 % случаев наблюдали экспрессию CDX2 и в 31,25 % – TTF-1. P40 является необходимым маркером при дифференциальной диагностике НЭК и ПКР шейки матки. CD56 и синаптофизин могут экспрессировать популяции клеток разных типов опухолей, в частности из клеток Сертоли яичников, клеток Сертоли–Лейдига и некоторых других, что может стать потенциальной диагностической ловушкой. В клинических наблюдениях К.В. Сафроновой и соавт. [7] всем 6 пациенткам с НЭК шейки матки выполнялось ИГХ-исследование. Во всех случаях при КК НЭК была положительная реакция с синаптофизин, цитокератинами 8 и 18, а также с p16. Индекс пролиферации Ki67 во всех 6 слу-

чаях варьировал от 80 до 100 %, что подтверждает агрессивный характер этих опухолей.

Всего пациентке проводили IV линии ХТ, но несмотря на предпринятые усилия, состояние пациентки резко ухудшилось, и она скончалась. Таким образом, общая выживаемость (ОВ) нашей пациентки с момента диагностики КК НЭК шейки матки составила 25 мес и 6 дней, а попытки лечения не привели к стабилизации процесса.

Аналогичные результаты при попытках лечения КК НЭК шейки матки были получены и другими исследователями. А. Prodromidou et al. [11] при анализе выживаемости 87 пациенток с КК НЭК шейки матки показали, что медиана ОВ составила 24 мес (0,5–151), а 3- и 5-летняя выживаемость – 42 и 29 % соответственно. По данным J.R. Embry et al. [12], медиана ОВ 62 пациенток с КК НЭК шейки матки составила 16,5 мес (0,5–151), при I, II, III и IV стадии заболевания она равнялась 19, 17, 3 и 1,5 мес соответственно.

У большинства пациенток с КК НЭК шейки матки (76,3 %) была диагностирована на I–II стадии по FIGO. По данным многофакторного анализа, на выживаемость существенно влияли только хирургическое вмешательство, лимфаденэктомия и ранняя стадия заболевания на момент диагностики, но не возраст пациенток, применение химио- или лучевой терапии [8]. Другое исследование позволяет сделать вывод, что более ранняя стадия, а также периперитонеальная химиотерапия, в частности с включением препаратов платины с эпозидом или без него, улучшают выживаемость при КК НЭК [12].

Необходимо отметить, что алгоритм лечения НЭО разработан и внедряется в практику специализированных ЛПУ [13]. Однако внятных данных по целесообразности применения аналогов соматостатина при этой патологии в настоящее

время нет. Опыт 3 лечебных учреждений, в которых наблюдалась пациентка, и анализ представленной истории заболевания свидетельствуют о необходимости выработки единой тактики лечения данной патологии.

Заключение

Рассмотренный клинический пример указывает на необходимость персонализированного многопрофильного подхода к диагностике и лечению пациентов с высокоагрессивными опухолями. Из предоставленной медицинской документации можно сделать вывод о применении узкой иммуногистохимической панели, что недопустимо при высоком уровне пролиферативной активности (Ki67 – 73,5 %) и требует использования дополнительных маркеров как для уточнения гистогенеза новообразования, так и для стратификации рисков. Учитывая некорректную первичную верификацию, наблюдалась череда ошибочно назначенного лечения, что повлекло ухудшение качества жизни без стабилизации онкологического процесса. Учитывая смену медицинских учреждений, продолжительный срок поиска подходящего метода лечения, в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского пациентка поступила уже в паллиативном статусе (ECOG – 3). Последующая расширенная ИГХ-диагностика, со сменой диагноза и последующим назначением прицельной терапии не дала положительного результата. Таким образом, описанный неблагоприятный случай еще раз указывает на то, что любые низкодифференцированные карциномы требуют на этапе первичной диагностики мультидисциплинарного подхода с уточнением молекулярно-биологического профиля заболевания для выбора соответствующего метода специальной системной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Travis W.D., Linnoila R.I., Tsokos M.G., Hitchcock C.L., Cutler G.B. Jr., Nieman L., Chrousos G., Pass H., Doppman J. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 1991; 15(6): 529–53. doi: 10.1097/0000478-199106000-00003.
2. Gibbs J., Mei S., Economos K., Lee Y.C., Kanis M.J. Clinicopathologic features, incidence, and survival trends of gynecologic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 221(1): 53.e1–53.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.052.
3. Rindi G., Mete O., Uccella S., Basturk O., La Rosa S., Brosens L.A.A., Ezzat S., de Herder W.W., Klimstra D.S., Papotti M., Asa S.L. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022; 33(1): 115–54. doi: 10.1007/s12022-022-09708-2.
4. Georgescu T.A., Bohiltea R.E., Munteanu O., Furtunescu F., Lisievici A.C., Grigoriu C., Gherghiceanu F., Vlădăreanu E.M., Berceanu C., Ducu I., Iordache A.M. Emerging Therapeutic Concepts and Latest Diagnostic Advancements Regarding Neuroendocrine Tumors of the Gynecologic Tract. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(12): 1338. doi: 10.3390/medicina57121338.
5. Rostirola G.F., Guerra A., Alt M.C.R., Libera L.T.D., Binda M.E.A., Appel M., Dos Santos F.D.M. Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Vulva: Case Report and Literature Review. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2024; 14(2): 295–300. doi: 10.4236/ojog.2024.142027.
6. Han L., Zheng A., Chen Y. A rare case of primary small cell neuroendocrine carcinoma of the Bartholin gland. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021; 155(3): 539–40. doi: 10.1002/ijgo.13782.
7. Сафронова К.В., Артемьева А.С., Нюганен А.О., Кутушева Г.Ф., Чуглова Д.А., Микая Н.А., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Беляев А.М., Ульрих Е.А. Нейроэндокринные опухоли шейки матки. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(5): 97–107. [Safronova K.V., Artemieva A.S., Nuganen A.O., Kutusheva G.F., Chuglova D.A., Mikaya N.A., Berlev I.V., Urmanceeva A.F., Belyaev A.M., Ulrich E.A. Neuroendocrine tumors of the cervix. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(5): 97–107. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-97-107. EDN: BWZDOC.
8. Gupta S., Kalwaniya D.S., Motwani V. Exploring neuroendocrine carcinoma of the cervix: a case report and literature review. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2024; 13(5): 1330–33. doi: 10.18203/2320-1770.ijroeg20241093.
9. Zou Q., Zhang L., Cheng Z., Guo X., Cao D. INSM1 Is Less Sensitive But More Specific Than Synaptophysin in Gynecologic High-grade Neuroendocrine Carcinomas: An Immunohistochemical Study of 75 Cases With Specificity Test and Literature Review. *Am J Surg Pathol*. 2021; 45(2): 147–59. doi: 10.1097/PAS.0000000000001641.
10. Inzani F., Santoro A., Angelico G., Feraco A., Spadola S., Arciulo D., Valente M., Carlino A., Piermattei A., Scaglione G., Scambia G., Rindi G., Zannoni G.F. Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study with Focus on Novel Markers (Sst2-Sst5). *Cancers (Basel)*. 2020; 12(5): 1211. doi: 10.3390/cancers12051211.
11. Prodromidou A., Phelps D.L., Pergialiotis V., Cunnea P., Thomakos N., Rodolakis A., Fotopoulou C., Haidopoulos D. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022; 270: 212–20. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.01.014.

12. Embry J.R., Kelly M.G., Post M.D., Spillman M.A. Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: prognostic factors and survival advantage with platinum chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2011; 120(3): 444–48. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.11.007.

13. Когония Л.М., Маркарова Е.В., Гуревич Л.Е., Бондаренко Е.В. Влияния биотерапии на качество жизни пациентки с НЭО слепой кишки. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2023; (1): 33–35.

[Kogonia L.M., Markarova E.V., Gurevich L.E., Bondarenko E.V. Effects of biotherapy on the quality of life of a patient with cecal NET. *Palliative Medicine and Rehabilitation.* 2023; (1): 33–35. (in Russian)]. EDN: UQCGH.

Поступила/Received 11.01.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 14.08.2025

Принята к публикации/Accepted 04.09.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маркарова Екатерина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и торакальной хирургии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4308-6182. ORCID: 0000-0002-2028-566X.

Гуревич Лариса Евсеевна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник морфологического отделения отдела онкологии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5280-7362. ORCID: 0000-0002-9731-3649.

Бондаренко Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, руководитель группы биобанкинга, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России; доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3564-7654. ORCID: 0000-0003-2122-2297.

Шикина Валентина Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по онкологии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8371-5054. ORCID: 0000-0002-6672-4269.

Когония Лали Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1388-3342. ORCID: 0000-0003-3326-4961.

ВКЛАД АВТОРОВ

Маркарова Екатерина Васильевна: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, утверждение текста статьи.

Гуревич Лариса Евсеевна: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Бондаренко Екатерина Владимировна: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, утверждение текста статьи.

Шикина Валентина Евгеньевна: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Когония Лали Михайловна: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациентки получено информированное согласие в рамках первичного амбулаторного приема в ГБУЗ МО МОНИКИ в 2021 г.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina V. Markarova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Thoracic Surgery, State Educational Institution of Higher Education, M.F. Vladimirsky Moscow Research Clinical Institute (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2028-566X.

Larisa E. Gurevich, DSc, Professor, Leading Researcher, Morphological Department, Department of Oncology, M.F. Vladimirsky Moscow Research Clinical Institute (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9731-3649.

Ekaterina V. Bondarenko, MD, PhD, Head of the Biobanking Group, I.I. Dedov Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, M.F. Vladimirsky Moscow Research Clinical Institute (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-2122-2297.

Valentina E. Shikina, MD, PhD, Deputy Director for Oncology, M.F. Vladimirsky Moscow Research Clinical Institute (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6672-4269.

Lali M. Kogonia, MD, DSc, Professor, Department of Oncology and Thoracic Surgery, M.F. Vladimirsky Moscow Research Clinical Institute (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3326-4961.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ekaterina V. Markarova: study conception, data selection and analysis, writing and editing of the manuscript, checking and approving the text of the manuscript.

Larisa E. Gurevich: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ekaterina V. Bondarenko: development of the article concept, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the article text, checking and approving the article text.

Valentina E. Shikina: overall project management, study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Lali M. Kogonia: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Informed consent was obtained from the patient during the initial outpatient appointment at the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute in 2021.