

Мелкоклеточный рак внелегочной локализации. Обзор литературы

Н.Ф. Орел[✉], И.В. Поддубная

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре рассматриваются особенности редких опухолей – мелкоклеточных раков внелегочной локализации (МРВЛ). Обсуждаются возможные подходы к лечению этой неблагоприятной группы опухолей. МРВЛ может встречаться во всех органах. По клиническому течению и морфологии этот рак схож с мелкоклеточным раком (МР) легкого. Относится к группе низкодифференцированных нейроэндокринных опухолей с высоким индексом пролиферативной активности. В литературе имеется небольшое число публикаций, посвященных МРВЛ. В основном это описания различных клинических случаев с комментариями. Наиболее часто МРВЛ встречается в женских половых органах, желудочно-кишечном тракте, генитоуринарный МР, МР в области головы/шеи. Описаны случаи МР и в других органах. Для лечения МРВЛ обычно используются рекомендации, разработанные для МР легкого, и уже появились отдельные публикации по использованию иммунотерапии при МРВЛ. Анализ доступной литературы позволяет сделать вывод о том, что МРВЛ представляет большую проблему, требующую более глубокого изучения и принятия консенсусных рекомендаций по ведению данных больных.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак, внелегочная локализация, мультидисциплинарное лечение

Для цитирования: Орел Н.Ф., Поддубная И.В. Мелкоклеточный рак внелегочной локализации. Обзор литературы. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 442–446. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200993

REVIEW

Extrapulmonary small cell carcinoma. Literature review

Nadezhda F. Orel[✉], Irina V. Poddubnaya

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

The review shows the features of rare tumors – extrapulmonary small cell carcinomas (EPSCC). The possible approaches for the treatment of this unfavorable group of tumors are discussed. EPSCC can occur in every organ. The clinical course and morphology of EPSCC are similar to small lung cell carcinoma (SCLC). EPSCC belongs to the group of low-grade neuroendocrine tumors with high proliferative activity. There are a small number of publications in the literature concerning EPSCC. Basically, these publications concerning the various clinical cases with comments. Most often, EPSCC occurs in the female genital tract, gastrointestinal tract, genitourinary SCC and known cases of SCC of the head and neck. The cases concerning SCC in other organs are also described. For the treatment of EPSCC are usually applied guidelines developed for SCLC, and several publications on the use of immunotherapy in the treatment of EPSCC have already appeared. The analysis of the available literature let us suggest EPSCC is a big problem that requires a more in-depth study and consensus guidelines adoption for the management of these patients.

Keywords: small cell carcinoma, extrapulmonary localization, multidisciplinary treatment

For citation: Orel NF, Poddubnaya IV. Extrapulmonary small cell carcinoma. Literature review. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 442–446. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200993

Мелкоклеточный рак внелегочной локализации (МРВЛ) является редким заболеванием, может встречаться во всех органах. По клиническому течению, морфологии схож с мелкоклеточным раком легкого (МРЛ). Мелкоклеточный рак (МР) является низкодифференцированной нейроэндокринной опухолью (НЭО) с высоким индексом пролиферативной активности Ki67 50–100%. МР состоит из небольших мономорфных клеток с узкой плохой различной цитоплазмой с мелкогранулированным хроматином в ядрах, ядрышки не визуализируются [1].

В литературе имеется небольшое число публикаций, посвященных МРВЛ. В основном это описания различных клинических случаев с комментариями.

МРВЛ составляет 2–4% всех МР [2]. Впервые МР тимуса без вовлечения легких описан в 1930 г. Duguid и Kennedy, после этого появились сообщения о возможности возникновения МР во всех анатомических областях. Для лечения МРВЛ обычно используются рекомендации, разработанные для МРЛ. Наиболее часто МР встречаются в женских половых органах (особенно шейка матки), желудочно-кишечном тракте – ЖКТ (особенно пищевод), генитоуринарный МР (особенно мочевого пузыря и простата), в области головы и шеи. Описываются МР и других органов.

Большинство больных МР старше 50 лет. Исключение – рак шейки матки, который чаще встречается у молодых. У мужчин – чаще МР пищевода, мочевого пузыря, голо-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Орел Надежда Федоровна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: orel.nad@yandex.ru

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

[✉]Nadezhda F. Orel – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: orel.nad@yandex.ru

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

вы и шеи, у женщин более часто выявляется рак желчно-пузыря.

В 2007 г. I. Cicin и соавт. [3] опубликовали ретроспективное исследование по сравнению экстрапульмонального МР с МРЛ. Оценены 65 больных, получавших лечение в 1999–2006 гг. (11 больных МРВЛ, 54 больных МРЛ). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) для всех больных МРВЛ составила 7 мес. Также 7 мес оказалась ВБП у больных распространенным МРЛ. Общая выживаемость (ОВ) для всех больных МРВЛ составила 32 и 28 мес – при распространенных МРВЛ. При МРЛ ВБП – 5 мес и ОВ – 10 мес. При распространенном процессе ВБП – 3 мес и ОВ – 5 мес. ОВ оказалась лучше при МРВЛ по сравнению с МРЛ. Это относится также к больным с распространенным процессом. Метастазы в головной мозг чаще отмечены при МРЛ. Среди больных МРВЛ 45% составили пациенты с МР ЖКТ (1 – прямая кишка, 2 – желчных пузырей, 2 – поджелудочные железы). Среди других больных первичные опухоли локализовались в мочевом пузыре (3 больных), в шейке матки (1 больная), без выявленного первичного очага – 2 больных. Лечение проводилось по аналогии с МРЛ: химиотерапия (ХТ) 1-й линии режимом EP/С. Двум больным с локализованным процессом (прямая кишка и мочевой пузырь) выполнены радикальная операция с адьювантной ХТ и лучевая терапия (ЛТ). Во 2-й линии лечения использовался топотекан. Авторы делают вывод, что МРВЛ в различных органах отличаются по клинической картине и прогнозу. Необходим сбор информации на более крупных группах больных для выявления особенностей течения заболевания и, возможно, разработки новых подходов к лечению этих больных. Отмечено более благоприятное течение по сравнению с МРЛ. При выявлении МР в различных органах необходимо исключить МРЛ. Характер метастазирования МРВЛ несколько отличается от МРЛ. Характерно поражение регионарных лимфоузлов, печени, мягких тканей, костей. Метастазы в головном мозге редко (13–17% против 30–40% при МРЛ).

В классификации нейроэндокринных гинекологических опухолей (Всемирная организация здравоохранения, 2014) в типах опухолей указаны мелкоклеточные карциномы (МК): яичники – МК легочного типа, шейки матки – МК недифференцированная карцинома, вагина – МК недифференцированная карцинома, вульва – МК недифференцированная карцинома бартолиниевых желез, маточная труба – МК недифференцированная карцинома, тело матки – МК недифференцированная карцинома.

МР чаще всего встречается среди НЭО шейки матки и составляет 0,5–6% всех злокачественных опухолей шейки матки. По гистологической структуре, агрессивности течения, прогнозу МР похож на МРЛ [4, 5].

Клинические проявления МР шейки матки похожи на другие подтипы рака шейки матки. При постановке морфологического диагноза рекомендуется выполнять иммуногистохимическое исследование. Пятилетняя выживаемость при МР шейки матки – 36% (при распространенной стадии – 14%). Часто при постановке диагноза выявляются метастазы в лимфоузлах, чаще бывают рецидивы.

В работе J. Chan и соавт. [6] проведен мультивариантный анализ прогностических факторов при МР шейки матки. Плохими прогностическими факторами, влияющими на выживаемость, названы курение и распространенная стадия заболевания.

Радикальная гистерэктомия эффективна только у больных с ранними стадиями заболевания. Длительное время до прогрессирования отмечено у больных с маленькой опухолью, подходящих для операции и с отрицательными послеоперационными краями. Роль первичной или послеоперационной химиолучевой терапии неясна.

В большом ретроспективном анализе, проведенном в одной клинике, сравнились морфологические и клинические данные 32 больных МР шейки матки и 65 больных плоскоклеточным раком шейки матки [7]. Всем больным на ранних стадиях (I–IIA) выполнена радикальная гистерэктомия. Послеоперационная адьювантная ХТ или ЛТ чаще

использовалась при МР. Результаты лечения не отличались между ранними и распространенными стадиями. Полученные результаты по низкой выживаемости при ранних стадиях при использовании оперативного и адьювантного лечения говорят о необходимости дальнейшей разработки данного вопроса. Авторы считают, что основной прогностический фактор – лимфоваскулярная инвазия и вовлечение параметральной клетчатки, а не размер опухоли. Хирургическое лечение, вероятно, должно проводиться не всем больным. Остальные должны получать химиолучевую терапию. Необходимо продолжить изучение прогностических факторов при ранних стадиях МР [8].

Многие авторы указывают на то, что при распространенных стадиях заболевания или рецидивах по аналогии с МРЛ должна использоваться ХТ EP (этопозид + цисплатин/карбоплатин) в комбинации с ЛТ по показаниям. Трехлетняя выживаемость при I–II стадии – 80%, а при III–IV стадии – 38%. Местный рецидив – у 13% больных, у 28% – отдаленные метастазы в легких, костях. Обсуждается возможность использования альтернативного режима [5, 7, 9–11].

Хорошо известно, что при МРЛ используется профилактическое облучение головного мозга (ПОМ), учитывая частоту метастазирования. При МР шейки матки ПОМ при ранних стадиях не используется. Такой вывод сделан при анализе результатов о низком проценте метастазирования в головной мозг, представленных P. Hoskins и соавт. [9].

МР яичников представлен двумя подтипами: гиперкальциемический и легочный. Эти подтипы имеют морфологические и клинические различия. Легочный тип отмечен у более пожилых больных (25–85 лет), гиперкальциемии нет, 45% билатеральное поражение, гистологические особенности, виментина нет, анеуплоидия у 63% больных. Гиперкальциемический тип: более молодой возраст (14 мес – 44 года), гиперкальциемия у 2 из 3 больных, 1% – билатеральное поражение, гистологические особенности, наличие виментина в 50%, диплоидия у всех больных [5].

МР яичников – агрессивное заболевание. Морфологически похож на МРЛ. В лечении используются стандартные хирургические вмешательства с последующей адьювантной ХТ, как при МРЛ. При гиперкальциемическом типе часто выявляются гиперкальциемия, гипонатриемия и задержка жидкости. В этом случае может использоваться симптоматическая терапия: регидратация 0,9% NaCl, терапия бисфосфонатами, солевой диурез.

Большинство пациентов умирают в первые 1–2 года.

В настоящее время не существует единых рекомендаций по лечению МР яичников. Некоторые авторы считают, что при легочном типе МР яичников радикальное хирургическое вмешательство не приводит к улучшению результатов [12]. Автор считает, что стоит оперировать только I стадию заболевания. Более распространенные стадии оперировать нецелесообразно [13, 14]. Рекомендуется использование адьювантной ХТ. При гиперкальциемическом типе – этопозид, цисплатин/карбоплатин, винкаалкалоиды обладают большей эффективностью [12]. Для легочного типа, по одним данным, эффективны этопозид и антрациклины, по другим данным – иринотекан + цисплатин [14]. Дискутируются вопросы о месте ЛТ.

МР влагалища является редкой опухолью. В литературном обзоре Т.Ш. Тагиловой и соавт. [15] указано, что до января 2016 г. имеется описание всего 30 случаев нейроэндокринного рака влагалища [15]. У некоторых больных может отмечаться выработка биологически активных аминов, включая серотонин, альдостерон, адреноректорикотропный гормон. В некоторых случаях эндокринные симптомы могут развиваться при рецидивах заболевания. Проводится лечение, аналогичное МР шейки матки, с использованием хирургии только при ранних стадиях. Учитывая неблагоприятный прогноз, данные литературы рекомендуют использовать комплексное лечение с обязательной ЛТ. Шансы на излечение имеют только больные с I стадией заболевания.

По МР матки есть небольшое число публикаций (около 60 случаев) [5]. Опухоль может иметь смешанное с другими гистологическими типами строение. Может сопровождаться развитием паранеопластических синдромов: ретинопатия, мембранозный гломерулонефрит. Пятилетняя выживаемость при I стадии – 79%, при II стадии – 33%. Проводилось лечение: операция с последующей ЛТ или ХТ и при необходимости – гормонотерапия.

Описаны единичные случаи МР рака вульвы, в основном карциномы Меркеля. Течение заболевания агрессивное. После хирургического лечения проводятся адьювантная ХТ и ЛТ.

МР ЖКТ составляет 0,1–1% всех раков ЖКТ [2]. Метастазы в печени в момент установления диагноза имеют 70–80% больных МР ЖКТ [16–18]. Смешанная гистология часто отмечается в МР ЖКТ. Имеются также публикации по НЭО с высокой Grade, где МР составляет 58–89% [17–19].

МР желудка составляет 0,1–1% всех злокачественных опухолей желудка, 15–20% всех НЭО желудка и 0,1% МРВЛ [20]. Хирургическое лечение рекомендуется использовать при локорегиональных, нематастатических стадиях с обязательной адьювантной ХТ [21–24]. Обычно используются комбинации на базе цисплатина, режим цисплатин + иринотекан является альтернативным в 1-й линии лечения [23–27]. Эти же режимы могут применяться в неoadьювантной терапии. Показана выживаемость 48,5 мес при лечении: операция + ХТ и 19 мес при только хирургическом лечении [28]. Рекомендации для 2-й линии не разработаны.

МР пищевода – редкое заболевание с плохим прогнозом, как все МР. По данным регистра SEER, МР составил 0,6% всех раков пищевода [29]. Факторами плохого прогноза названы возраст, женский пол, черная раса и стадия. Хирургия и предоперационная терапия связаны с улучшением выживаемости. МР пищевода является чувствительной к ХТ опухолью, поэтому используются режимы, как при МРЛ [30]. Больные МР пищевода с метастазами в головном мозге представлены в немногочисленных исследованиях. ЛТ дает положительный эффект, однако ОВ остается небольшой [31].

МР толстой и прямой кишки – редкие агрессивные опухоли с ранним метастазированием и плохим прогнозом, как все МР, составляют менее 1% всех колоректальных раков [32]. Стандартным лечением являются ХТ и лучевое лечение. При ранних стадиях – оперативное лечение с последующей ХТ. Выживаемость – 10–12 мес [16]. Имеется описание случая МР анального канала [33].

Публикаций по МР тонкой кишки крайне мало. Обычно эти локализации объединяются в гастроэнтеропанкреатические опухоли. Подходы к лечению МР кишечника такие же, как при МРЛ.

МР поджелудочной железы составляет 2% всех раков поджелудочной железы. Является прогностически неблагоприятным заболеванием. Несмотря на активное лечение, выживаемость составляет месяцы [34]. Иногда заболевание может сопровождаться развитием паранеопластических синдромов, в том числе таких редких, как гиперкалиемия и гипонатриемия [35]. Многие авторы считают, что больных низкодифференцированным нейроэндокринным раком оперировать не следует, так как в момент диагностики уже имеются метастазы [36]. Если больной оперируется, то обязательна адьювантная ХТ. Как и при других МРВЛ, наиболее часто используются комбинации препаратов платины с этопозидом, иногда иринотеканом [37]. Во 2-й и последующих линиях могут использоваться (в зависимости от локализации первичной опухоли) FOLFIRINOX, FOLFOX, топотекан и амрубицин [37, 38].

Хорошо известно, что иммунотерапия входит в рекомендации по лечению МРЛ: 1-я линия – карбоплатин + этопозид + атезолизумаб; 2-я линия – ниволумаб или пембролизумаб. Исследователи, занимающиеся МРВЛ, тоже обратили внимание на иммунотерапию. Имеются единичные публикации случаев успешного лечения иммунопрепаратами МРВЛ: ниволумаб (шейка матки, поджелудочная

железы) [34, 39]; ипилимумаб + ниволумаб (поджелудочная железа у ВИЧ-пациента) [40]; пембролизумаб (простата) [41].

МР билиарного тракта относится к редким подтипам опухолей желчных путей (менее 5%) [42] и менее 0,5% опухолей желчного пузыря. Около 90% больных с опухолью желчного пузыря оперируются, однако это не влияет на увеличение выживаемости. Лучшая выживаемость отмечена при использовании соответствующей ХТ (13 мес против 4 мес) [43, 44].

МР молочной железы является очень редким заболеванием. В литературе имеется описание отдельных случаев. Опухоль положительна по рецепторам эстрогенов и прогестерона в 35–50% случаев. Нет сообщений по экспрессии HER2 [45–47]. При локализованном процессе больным обычно проводится хирургическое лечение с последующей адьювантной ХТ. Есть публикации по эффективности у этих больных на карбоплатине с иринотеканом, но прогрессирование на Таксотере с доксифлуридином. Прогрессирование удалось остановить комбинацией карбоплатин + этопозид [46]. МР молочной железы такой же агрессивный, как МРЛ. Рекомендуется придерживаться рекомендаций по МРЛ. При локализованных случаях может использоваться ЛТ в дополнение к операции и ХТ [48].

МР области головы и шеи (как и НЭО) делятся на опухоли носоглоточной локализации и опухоли носоглотки и синусов. МР гортани бывает нейроэндокринного и ненейроэндокринного типа, также может быть комбинированным с мелкоклеточным компонентом [49].

МР гортани – редкая опухоль, менее 0,5% всех раков гортани. Агрессивная опухоль с большой летальностью. Выживаемость: 2 года – 16%, 5 лет – 5% [50]. Наилучший эффект достигается от химиолучевой терапии.

МР синоназального тракта – крайне редкие опухоли (0,3% всех опухолей этой локализации). Используется мультилокальная терапия [51]. Отношение к ПОМ у разных исследователей неоднозначное.

НЭО почки, мочевого пузыря и яичка мало изучены, так как встречаются крайне редко.

МР мочевого пузыря составляет 0,5% всех раков мочевого пузыря. В 50% МР сочетается с другими морфологическими типами (смешанные опухоли) [52]. Стандартного лечения нет, учитывая редкость опухоли. Опубликовано несколько ретроспективных исследований из разных стран, где на достаточном для редких опухолей числе больных анализировалось проведенное лечение [53–56]. Авторы считают, что лечение должно быть мультидисциплинарным с использованием ХТ, оперативного лечения, может использоваться облучение.

Описаны единичные случаи МР почки. МР почки – крайне редкое заболевание [57]. По данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», МР – 11,1% из НЭО почки, НЭО 0,07% всех опухолей почки [58]. Прогноз неблагоприятный. Лечение – эмпирическое по аналогии с МРЛ.

МР яичка – обычно ранняя диагностика, так как наружная локализация. В основном НЭО яичка – это G1, редко G2. МР яичка составляет около 0,2% всех опухолей яичка. Встречаются смешанные опухоли. Представлен случай успешного лечения комбинацией цисплатин + этопозид + блеомицин [59]. Эта комбинация обсуждается для лечения МР яичка, так как она используется при герминогенных опухолях яичка.

Предстательная железа – достаточно частая локализация МР у мужчин, составляет 2% всех раков предстательной железы и около 10% – МРВЛ [60]. МР может сочетаться с аденокарциномой. Простат-специфический антиген обычно остается низким в отличие от аденокарциномы. До начала лечения необходимо установить, является ли МР первичным заболеванием или это очаговая нейроэндокринная дифференцировка при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Истинный МР лечится по рекомендациям МРЛ. При смешанном с аденокарциномой варианте может использоваться андрогенная депривация [61–63].

Описаны также МРВЛ с локализацией в лимфоузлах. В литературе имеется менее 15 сообщений о таком варианте МРВЛ [64]. Авторы отмечают, что прогноз лучше, чем при МРЛ.

Анализ доступной литературы позволяет сделать вывод о том, что МРВЛ представляет большую проблему, требующую более глубокого изучения и принятия консенсусных рекомендаций по ведению этих больных. Если мы получаем больного МРВЛ, то надо провести тщательное обследование и подтвердить, что первичная опухоль не в легком. МР имеют некоторые особенности в зависимости от лока-

лизации первичной опухоли. Большинство исследователей в лечении этих больных ориентируются на рекомендации по лечению МРЛ и уже появились отдельные публикации по использованию иммунотерапии при МРВЛ. Накопленные знания являются ориентирами для создания программ по лечению этой категории больных с прогностически неблагоприятным МРВЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gurevich LE. Obshchaya kharakteristika neyroendokrinnnykh opukholey zheludchno-kishechnogo trakta i gepatopankreaticheskoy sistemy. V kn.: Neiroendokrinnnye opukholi. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniya. Pod red. V.A. Gorbunovoy. M.: GEOTAR-MEDIA, 2021; c. 69-124 [Gurevich LE. Obshchaya kharakteristika neiroendokrinnnykh opukholei zheludchno-kishechnogo trakta i gepatopankreaticheskoy sistemy. V kn.: Neiroendokrinnnye opukholi. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniya. Ed. VA Gorbunova. Moscow, GEOTAR-MEDIA, 2021; p. 69-124 (in Russian)].
- Shahid RK, Haider K, Sami A, et al. Extra-pulmonary small cell cancer: diagnosis, treatment and prognosis. In: General Methods and Overviews. Lung Carcinoma and Prostate Carcinoma. Kean University, Union, USA, 2008; p. 207-17.
- Cicin I, Karagol H, Uzunoglu S, et al. Extra-pulmonary small cell carcinoma compared with small cell lung carcinoma. A retrospective single center study. *Cancer*. 2007;110(5):1068-76.
- Тагибова Т.Ш., Никогосян С.О., Кузнецов В.В., и др. Клинико-морфологические аспекты нейроэндокринных опухолей шейки матки (обзор литературы). *Онкогинекология*. 2013;3:24-9 [Tagibova TSh, Nikogosian SO, Kuznetsov VV, et al. Kliniko-morfologicheskie aspekty neiroendokrinnnykh opukholei sheiki matki (obzor literatury). *Onkoginekologiya*. 2013;3:24-9 (in Russian)].
- Хохлова С.В. Нейроэндокринные опухоли гинекологического тракта. В кн.: Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Под ред. В.А. Горбуновой. М.: GEOTAR-MEDIA, 2021; c. 539-54 [Khokhlova SV. Neiroendokrinnnye opukholi ginekologicheskogo trakta. V kn.: Neiroendokrinnnye opukholi. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniia. Ed. VA Gorbunova. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2021; p. 539-54 (in Russian)].
- Chan JK, Loizz V, Burger RA, et al. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma. *Cancer*. 2003;97(3):568-74.
- Lee JM, Lee KB, Nam JH, et al. Prognostic factors in FIGO stage IB-IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: results of multi-center retrospective Korean study. *Ann Oncol*. 2008;19:321-6.
- Weed JJC, Graff AT, Shoup B, et al. Indifferentiated (neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix). *J Am Coll Surg*. 2003;197:44-51.
- Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, et al. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21:3495-501.
- Zivanovica D, Leitao MM, Parkb KJ, et al. Small cell neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix: Analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2009;112(3):590-3.
- Lee JM, Lee KB, Nam JH, et al. Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:411-6.
- Münstedt K, Estel R, Dreyer T, et al. Small cell ovarian carcinomas characterization of two rare tumor entities. *Geburtsh Frauenheilk*. 2013;73:698-704.
- Strosberg JR, Coppola D, Klimstra OD, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extra-pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas*. 2010;39:799-800.
- Ашрафян Л.А., Панышин Г.А., Бычков Ю.М., и др. Мелкоклеточный рак яичников (гиперкальциемический тип). Клинический случай. *Рос. онкол. журн*. 2016;21(45):198-200 [Ashrafyan LA, Pan'shin GA, Bychkov luM, et al. Melkokletolchnyi rak iaichnikov (giperkal'tsiemicheskii tip). Klinicheskii sluchai. *Ros. onkol. zhurn*. 2016;21(45):198-200 (in Russian)].
- Тагибова Т.Ш., Никогосян С.О., Кузнецов В.В., и др. Мелкоклеточный рак влагалища (обзор литературы и клинические наблюдения). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017;2:75-84 [Tagibova TSh, Nikogosian SO, Kuznetsov VV, et al. Melkokletolchnyi rak vaginalishcha (obzor literatury i klinicheskii nabludeniia). *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2017;2:75-84 (in Russian)].
- Saif MW. Small cell carcinoma of colon arising in a carcinoid tumor. *Anticancer Res*. 2013;33(4):1713-5.
- Bernic PE, Kimstra DS, Shia J, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(2):163-9.
- Smith JD, Reidy DL, Goldman KA, et al. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):2956-62.
- Conte B, George B, Overman M, et al. All high-grade neuroendocrine colorectal carcinomas: A retrospective study of 100 patients. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;15(2):17.
- Bakogeorgos M, Kalkanis D, Katsaounis P, et al. Small cell carcinoma of the stomach: a report of two cases and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2018;9(1).
- Стилиди И.С., Бохан В.Ю., Малихова О.А., и др. Нейроэндокринные новообразования желудка: современные аспекты диагностики и лечения. В кн.: Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Под ред. В.А. Горбуновой. М.: GEOTAR-MEDIA, 2021; c. 314-32 [Stilidi IS, Bokhyan VYu, Malikhova OA, et al. Neiroendokrinnnye novoobrazovaniia zheludka: sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniia. V kn.: Neiroendokrinnnye opukholi. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniia. Ed. VA Gorbunova. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2021; p. 314-32 (in Russian)].
- Wu Q, Qiang WG, Wang F, et al. Management of primary gastric small cell carcinoma in China. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:1589-97.
- Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer*. 2014;120:2814-23.
- Yamaguchi N, Machida N, Mortizane C, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer*. 2014;105:1176-81.
- Orita TN, Kato K, Takarau D, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer*. 2011;14:161-5.
- Zhang P, Li J, Zhang X, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin as the first-line therapy for patients with advanced, poorly differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: A randomized phase 2 study. *Cancer*. 2020;1(126):2086-92.
- Nacano K, Takahichi S, Yuasa T, et al. Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(8):697-703.
- Huang S, Zhou Y, Zhao X, et al. Primary small cell carcinoma of the stomach. An experience of two decades (1990-2011) in a Chinese cancer institute. *J Surg Oncol*. 2012;106:994-8.
- Kukar M, Groman A, Mathotra U, et al. Small cell carcinoma of the esophagus. A SEER database analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:4239-44.
- Кузнецов В.В. Мелкоклеточный рак пищевода (клинико-морфологическое исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002 [Kuznetsov VV. Melkokletolchnyi rak pishchevoda (kliniko-morfologicheskoe issledovanie). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2002 (in Russian)].
- Feng W, Harada H, Zange P, et al. Metastatic brain tumors from small-cell esophageal cancer: Clinical characteristics and outcome. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(3):256-8.
- Brenner B, Tang LH, Shia J, et al. Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract: clinicopathological features and treatment approach. *Semin Oncol*. 2007;34(1):43-50.
- Барсуков Ю.А., Ким Д.Р., Гуторов С.Л., и др. Редкое наблюдение и тактика лечения нейроэндокринного рака анального канала. *Онкол. проктология*. 2012;1 [Barsukov luA, Kim DR, Gutorov SL, et al. Redkoe nabludenie i taktika lecheniia neiroendokrinnogo raka anal'nogo kanala. *Onkol. proktologiya*. 2012;1 (in Russian)].

34. Ugwu JK, Nwyanwu C, Shelke AR. Dramatic response of a metastatic small-cell carcinoma of the pancreas to a trial of immunotherapy with nivolumab: A case report. *Case Rep Oncol*. 2017;10:720-5.
35. Caesar J, Jordan M, Kumar P, Gray C. Primary small-cell carcinoma of the pancreas presenting with likely paraneoplastic features. *ACG Case Rep J*. 2016;3:190-2.
36. Патютко Ю.М., Подлужный Д.В. Хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, печени и желчного пузыря. В кн.: Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Под ред. В.А. Горбуновой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2021; с. 333-52 [Patyutko YuM, Podluzhny DV. Khirurgicheskoe lechenie neuroendokrinnyykh opukholei podzheludochnoi zhelezy, pečeni i zhelchnogo puzyria. V kn.: Neuroendokrinnye opukholi. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniia. Ed. VA Gorbunova. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2021; p. 333-52 (in Russian)].
37. Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(4):313-8.
38. Sugiyama K, Shiraishi K, Sato M, et al. Salvage chemotherapy by FOLFIRI regimen for poorly differentiated gastrointestinal neuroendocrine carcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2020.
39. Paraghamian SE, Longoria TC, Escander RN. Metastatic small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix treated with the PD-1 inhibitor, nivolumab: A case of report. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2017;4:3.
40. Husnain M, Park W, Ramos J, et al. Complete response to ipilimumab and nivolumab therapy in a patient with extensive extrapulmonary high-grade small cell carcinoma of the pancreas and HIV infection. *J Immunother Cancer*. 2018;6:66(1).
41. Salhub M, Donaghy M, Walsh W. Pembrolizumab for platinum-refractory small cell carcinoma of the prostate: case report. *Hematol Med Oncol*. 2018;3.
42. Бредер В.В., Базин И.С., Косырев В.Ю. Практические рекомендации по лечению билиарного рака. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(3):469-85 [Bredner VV, Bazin IS, Kosyrev VYu. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu biliarnogo raka. *Zlokachestvennye opukholi*. 2020;10(3):469-85 (in Russian)].
43. Fujii H, Aotaki T, Horiaeki T, et al. Small cell carcinoma of the gallbladder: a case of report and review of 53 cases in the literature. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:1588-93.
44. Matsuo S, Shiuozaki T, Yamaguchi S, et al. Small cell carcinoma of the gallbladder: a report of case. *Surg Today*. 2000;30:89-93.
45. Воротников И.К., Чхиквадзе Н.В., Родионова М.В., и др. Нейроэндокринные опухоли молочной железы. Клиника, диагностика, лечение. В кн.: Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Под ред. В.А. Горбуновой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2021; с. 529-37 [Vorotnikov IK, Chkhikvadze NV, Rodionova MV, et al. Neuroendokrinnye opukholi molochnoi zhelezy. Klinika, diagnostika, lechenie. V kn.: Neuroendokrinnye opukholi. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniia. Ed. VA Gorbunova. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2021; p. 529-37 (in Russian)].
46. Hojo T, Kinoshit T, Shien T, et al. Primary small cell carcinoma of the breast. *Breast Cancer*. 2009;16(1):68-71.
47. Latif N, Rosa M, Sanu'an L, et al. An unusual case of primary small cell neuroendocrine carcinoma of the breast. *Breast J*. 2010;16:647-51.
48. Murata T, Fujii M, Akahane K, et al. Multidisciplinary management of small cell carcinoma of the breast: a case report. *Nagoya J Med Sci*. 2014;76(1-2):173-80.
49. Маркович А.А. Нейроэндокринные опухоли области головы и шеи. В кн.: Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Под ред. В.А. Горбуновой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2021; с. 519-28 [Markovich AA. Neuroendokrinnye opukholi oblasti golovy i shei. V kn.: Neuroendokrinnye opukholi. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniia. Ed. VA Gorbunova. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2021; p. 519-28 (in Russian)].
50. Singh H, Chauhan A. Primary small cell carcinoma of the larynx: report of a rare tumor. *Case Rep Oncol Med*. 2011;2011:978676.
51. Thar YY, Patel P, Huang T, et al. An extremely rare case of advanced metastatic small cell neuroendocrine carcinoma of sinonasal tract. *Case Rep Oncol Med*. 2016;2016:1496916.
52. Аббасова Д.В., Поликарпова С.Б., Козлов Н.А., и др. Нейроэндокринные опухоли мочевыводительной системы: обзор литературы. *Онкоурология*. 2019;2(15):126-33 [Abbasova DV, Polikarpova SB, Kozlov NA, et al. Neuroendokrinnye opukholi mochevyvoditel'noi sistemy: obzor literatury. *Onkourologiia*. 2019;2(15):126-33 (in Russian)].
53. Цеденова К.О., Комаров М.И., Понахов А.Д., и др. Мелкоклеточный рак мочевого пузыря: обзор литературы. *Онкоурология*. 2018;4(14):103-7 [Tsedenova KO, Komarov MI, Ponakhov AD, et al. Melkokletochnyi rak mochevogo puzyria: obzor literatury. *Onkourologiia*. 2018;4(14):103-7 (in Russian)].
54. Fücher-Valuck BW, Rao YJ, Henke LE, et al. Treatment patterns and survival outcomes for patients with small cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol Focus*. 2018;4(6):900-6.
55. Posquier D, Barney B, Sunder S, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a retrospective multicenter rare cancer network study of 107 patients. *Int J Radiant Oncol Biol Phys*. 2015;92(45):904-10.
56. Bex A, Nieuwenkulzen JA, Karst M, et al. Small cell carcinoma of the bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology*. 2005;65(2):295-9.
57. La Rosa S, Bernasconi B, Micello D, et al. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the kidney: morphological, immunohistochemical, ultrastructural and cytogenetic study of case and review of the literature. *Endocr Pathol*. 2009;20(1):24-34.
58. Аббасова Д.В., Поликарпова С.Б., Маркович А.А., и др. Нейроэндокринные новообразования почки. *Мед. алфавит*. 2020;8:47-51 [Abbasova DV, Polikarpova SB, Markovich AA, et al. Neuroendokrinnye novoobrazovaniia pochki. *Med. alfavit*. 2020;8:47-51 (in Russian)].
59. Türkmen E, Erdogan B, Kodaz H, et al. A small cell carcinoma in the testis associated with testicular teratoma. *Balkan Med J*. 2014;31(2):191-2.
60. Galanis E, Frytak S, Lloid R, et al. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer*. 1997;79(9):1729-36.
61. Иванов А.М., Скворцов И.Я., Делекторская В.В., и др. Мелкоклеточный рак предстательной железы случай из клинической практики. *Онкоурология*. 2019;15(1):131-6 [Ivanov AM, Skvortsov IYa, Delektorskaiia VV, et al. Melkokletochnyi rak predstatel'noi zhelezy sluchai iz klinicheskoi praktiki. *Onkourologiia*. 2019;15(1):131-6 (in Russian)].
62. Аббасова Д.В., Поликарпова С.Б., Козлов Н.А., и др. Нейроэндокринный рак предстательной железы (обзор литературы). *Клин. онкология*. 2019;3:58-60 [Abbasova DV, Polikarpova SB, Kozlov NA, et al. Neuroendokrinniy rak predstatel'noi zhelezy (obzor literatury). *Klin. onkologiya*. 2019;3:58-60 (in Russian)].
63. Гуторов С.Л., Филоненко Д.А., Чичиков Е.И. Редкие нейроэндокринные раки: почки, яичка и предстательной железы. В кн.: Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Под ред. В.А. Горбуновой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2021; с. 574-84 [Gutorov SL, Filonenko DA, Chichikov EI. Redkie neuroendokrinnye raki: pochki, iaichka i predstatel'noi zhelezy. V kn.: Neuroendokrinnye opukholi. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniia. Ed. VA Gorbunova. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2021; p. 574-84 (in Russian)].
64. Sehgal IS, Kaur H, Dhooria S, et al. Extrapulmonary small cell carcinoma of lymph node: pooled analysis of all reported cases. *World J Clin Oncol*. 2016;7(3):308-20.



Статья поступила в редакцию / The article received: 21.06.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021