

Ашрафян Л.А., Паньшин Г.А., Бычков Ю.М., Бабаева Н.А., Большакова С.А.

## МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ (ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ ТИП). КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», 117997, г. Москва, Россия

*Мелкоклеточный рак яичников (гиперкальциемический тип) относится к редким опухолям с очень плохим прогнозом. Обычно развивается у молодых женщин и в 2/3 случаев сопровождается развитием гиперкальциемии. Лечение может включать в себя хирургический этап, химиотерапию, лучевую терапию.*

**Клинический случай.** Мы предоставляем данные по развитию мелкоклеточного рака яичников гиперкальциемического типа у молодой пациентки из России 33 лет, у которой манифестация заболевания началась с появления болей в животе. Проведено 4 курса химиотерапии, далее выполнена условно-радикальная операция. При гистологическом исследовании диагноз был подтвержден. Проводилась паллиативная химиотерапия, смерть пациентки наступила через 10 мес после постановки диагноза.

**Заключение.** Гиперкальциемический тип рака яичников является редкой, агрессивной опухолью с плохим прогнозом.

**Ключевые слова:** яичники; мелкоклеточный рак; гиперкальциемический тип; химиотерапия.

**Для цитирования:** Ашрафян Л.А., Паньшин Г.А., Бычков Ю.М., Бабаева Н.А., Большакова С.А. Мелкоклеточный рак яичников (гиперкальциемический тип). Клинический случай. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (4): 198–200. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-198-200

**Для корреспонденции:** Большакова Светлана Алексеевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы противоопухолевой лекарственной терапии научно-исследовательского отдела инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований; 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, E-mail: bychkovy@rambler.ru.

Ashrafian L.A., Panshin G.A., Bychkov Yu.M., Babaeva N.A., Bolshakova S.A.

### SMALL CELL CARCINOMA OF THE OVARY OF HYPERCALCEMIC TYPE: A CASE REPORT

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, 117997, Russian Federation

*The small cell carcinoma of the ovary is a rare tumor with the very modest prognosis. It usually occurs in young women and in two-thirds of cases is associated with hypercalcemia. The treatment combines surgery, chemotherapy, and radiotherapy.*

**Case Presentation.** We report a case of small cell carcinoma of the ovary hypercalcemic type in a young Russian woman of 33 years in whom the first manifestations were abdominal pain syndrome. A laparotomy was performed by radical surgery. There were performed 4 courses of chemotherapy, and then conventionally radical operation was executed. Histologically, the diagnosis was confirmed. There was performed palliative chemotherapy, the patient's death occurred within 10 months after making of the diagnosis.

**Conclusion.** Hypercalcemic type of ovarian cancer is a rare, aggressive tumor with a poor prognosis.

**Key words:** ovary; small cell carcinoma; hypercalcemic type; chemotherapy.

**For citation:** Ashrafian L.A., Panshin G.A., Bychkov Yu.M., Babaeva N.A., Bolshakova S.A. Small cell Carcinoma of the Ovary of Hypercalcemic Type: A Case Report. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. (Russian Journal of Oncology). 2016; 21(4): 198–200. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-198-200

**For correspondence:** Svetlana A. Bolshakova, MD, PhD, Senior researcher of the Group of anticancer drug therapy of the research department of innovative technologies of radiotherapy and chemoradiation treatment of malignant neoplasms; Moscow, 117997, Russian Federation, E-mail: bychkovy@rambler.ru.

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

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 18 Marth 2016

Accepted 24 Marth 2016

Мелкоклеточный рак яичников относится к редким опухолям с очень плохим прогнозом. Обычно его диагностируют у молодых женщин, в 2/3 случаев он относится к гиперкальциемическому варианту. Мы представляем данные по развитию мелкоклеточного рака яичников гиперкальциемического типа у молодой пациентки.

### Клинический случай

Пациентка, 33 года, в декабре 2014 г. отметила увеличение живота в объеме. В январе 2015 г. при обследовании выявлено образование кистозно-солидной структуры в проекции левого яичника до 12 см в диаметре, канцероматоз брюшины. Уровень кальция в сыворотке крови был в пределах нормы – 2,29 ммоль/л, отмечено повышение уровня онкомаркера СА-125 до

1236 Ед/мл. Учитывая наличие напряженного асцита произведен лапароцентез. Из брюшной полости эвакуировано около 5 л геморрагической асцитической жидкости. Получена цитограмма злокачественной опухоли из мелких клеток. В январе 2015 г. начато проведение химиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин (3 курса). Отмечено снижение уровня онкомаркера СА-125 до 48,6 Ед/мл. При контрольном обследовании отмечено некоторое уменьшение размеров кистозно-солидного образования до 10,1 × 8,2 × 9 см. В связи с явлениями эрозивного гастрита хирургическое лечение было отложено, проводилась симптоматическая терапия. В апреле 2015 г. выполнено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками, субтотальной резекции большого сальника, лимфаденэктомии. При ревизии брюшной полости и малого таза отмечено наличие

около 3 л асцитической жидкости, очаги канцероматоза по париетальной брюшине, наибольшее количество в позадиматочном пространстве размерами от 0,1 до 1,0 см. Левый яичник 11 × 10 × 11 см с бугристой поверхностью, правый яичник размерами 3 × 2 × 2 см, белесоватого цвета, с мелкими папиллярными разрастаниями по капсуле. На широкой связке матки и петлях тонкой кишки также множественные просовидные высыпания.

При гистологическом исследовании выявлена диффузная пролиферация мелких клеток. Признаки лечебного патоморфоза не обнаружены. Выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. В клетках опухоли обнаружена экспрессия виментина, синаптофизина, нейронспецифической энолазы, WT1. С учетом имеющихся данных был поставлен диагноз мелкоклеточного рака яичников гиперкальциемического типа. В одном левом паховом лимфатическом узле среди жировой ткани большого сальника метастазы рака. В жировой ткани в области пахового лимфатического узла справа разрастания мелкоклеточного рака.

В послеоперационном периоде отмечено выделение по дренажу до 500 мл асцитической жидкости в сутки. С целью уменьшения скорости продукции асцитической жидкости по дренажу внутривнутрибрюшинно введено 150 мг карбоплатина с положительным эффектом. Проведен 1 курс химиотерапии по схеме: этопозид + карбоплатин. При контрольном МРТ-исследовании органов малого таза отмечается прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров и количества очагов канцероматоза, преимущественно в дугласовом пространстве, СА-125 – 41 Ед/мл. Проведено 2 курса химиотерапии по схеме: топотекан + цисплатин. Перенесла с явлениями панцитопении. Проводилась симптоматическая терапия, введение колониестимулирующих факторов. В июле 2015 г. отмечено дальнейшее нарастание асцита, повышение уровня СА-125 до 98 Ед/мл. Проведен 1 курс ПХТ по схеме САВ (циклофосфамид, доксорубин, винкристин). В августе 2015 г. отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания в виде нарастания асцита, метастатического поражения мягких тканей грудной клетки слева, роста уровня СА-125 до 220 Ед/мл. Выполнен лапароцентез и 1 курс химиотерапии по схеме: гемцитабин + оксалиплатин. В течение последующих двух месяцев проводилась симптоматическая, поддерживающая терапия. Смерть пациентки наступила через 10 мес от момента постановки диагноза.

## Обсуждение

Мелкоклеточный рак яичников подразделяется на 2 типа: гиперкальциемический и легочный [1, 2]. Гиперкальциемический тип опухоли диагностируется у молодых женщин в возрасте 9–43 лет (средний возраст 23,9 года) и сопровождается гиперкальциемией в 2/3 случаев [2, 3]. Механизм возникновения гиперкальциемии до сих пор неясен. В некоторых случаях это может быть связано с увеличением секреции паратиреоидного гормона опухолевыми белками, что определяется посредством ИГХ-исследования [4]. Для данного варианта опухоли характерно агрессивное метастазирование и плохой прогноз. Уровень общей выживаемости при IA стадии заболевания может составлять 33% при периоде наблюдения от 1 до 13 лет (в среднем 5,7 года) [2]. Большинство пациентов умирают в первые 1–2 года после постановки диагноза [2].

Легочный тип опухоли чаще диагностируется в возрасте от 28 до 45 лет (средний возраст 39 лет), гистологические и ИГХ-характеристики сходные с мелкоклеточным раком легкого [1]. Гистогенез этой опухоли не-

ясен. Гистологическая диагностика опухоли имеет определенные затруднения. Отмечено, что использование при ИГХ-исследовании виментина и хроматографина является наилучшим тестом для проведения дифференциальной диагностики типа опухоли [5]. Прогноз заболевания также неблагоприятный, в литературе имеются ограниченные данные об этой опухоли. Отмечено, что онкомаркер СА-125 повышается при любом варианте опухоли, нейрон-специфическая энолаза и раковый эмбриональный антиген – чаще при легочном ее типе.

Нашей пациентке на момент постановки диагноза было 34 года, у нее был диагностирован гиперкальциемический тип мелкоклеточного рака яичников. Отмечено наличие клинических проявлений заболевания, характерных для рака яичников: увеличение живота в объеме за счет асцита, небольшие боли внизу живота.

К. Münstedt и соавт. [6] проанализировали 182 случая мелкоклеточного рака яичников в доступных для анализа источниках литературы (легочный тип – 38 случаев, гиперкальциемический тип – 144 случая). Чаще всего при гиперкальциемическом варианте опухоли яичников отмечено двустороннее поражение (в нашем случае одностороннее поражение), размер образования в области яичников колеблется от 6 до 26 см, в среднем составляет 15 см [3]. В нашем случае размер образования при первичном ультразвуковом исследовании составил 12 см в диаметре.

В своем обзоре R. Young и соавт. [3] указывали на то, что около 50% опухолей данного типа диагностируется в I стадии заболевания по FIGO, в 2/3 случаев – это IA стадия, в 1/3 случаев – IC стадия заболевания, около 45% случаев на момент диагноза относятся к III стадии по FIGO, и только в 5% случаев встречаются во II и IV стадии [3].

В настоящее время не существует консенсуса относительно терапии мелкоклеточного рака яичников. Отмечен плохой прогноз заболевания даже при выявлении опухоли на ранней стадии. До недавнего времени считалось, что хирургическое вмешательство рекомендуется выполнять при наличии одностороннего поражения яичников. В большинстве случаев применялся агрессивный подход в лечении мелкоклеточного рака яичников – радикальная операция с последующей химиотерапией [7]. К. Münstedt и соавт. [6] было отмечено, что радикальное хирургическое вмешательство не приводит к улучшению результатов лечения при легочном типе мелкоклеточного рака яичников. С учетом разрозненных данных был сделан вывод, что хирургическое лечение может быть рекомендовано только для пациентов с I стадией заболевания, нецелесообразно оперировать пациентов с более распространенными стадиями заболевания [8, 9]. После хирургического лечения рекомендовано проведение химиотерапии [7].

Несколько вариантов схем химиотерапии применялись при мелкоклеточном раке яичников: CP, CAP, AMP (циклофосфамид, доксорубин с цисплатином или без него и гексаметилмеламин), однако эти схемы лечения оказались неэффективными [10–12]. Аналогичные результаты получены и при лечении комбинацией паклитаксел + цисплатин при распространенной форме заболевания [13].

Наилучшие результаты были получены, по данным одних авторов [14], при использовании схем BVP и BEP (цисплатин, винбластин, блеомицин или цисплатин, этопозид, блеомицин). По данным К. Münstedt и соавт. [6], для легочного типа мелкоклеточного рака яичников наиболее эффективными цитостатиками являются это-

позид ( $p = 0,123$ ) и антрациклины ( $p = 0,154$ ). Этими авторами также был сделан вывод, что лечение легочного типа опухоли должно быть приближено к тактике лечения мелкоклеточного рака других локализаций. Однако М. Saitoh-Sekiguchi и соавт. [15] был опубликован клинический случай терапии мелкоклеточного рака яичников легочного типа у пациентки 55 лет, где применялась схема: иринотекан + цисплатин. На первом этапе была выполнена пангистерэктомия и резекция большого сальника. Выявлено: прорастание опухоли в прямую кишку, канцероматоз брюшины, асцит. Выполнена максимально циторедуктивная операция, удалено 4500 мл асцитической жидкости. В послеоперационном периоде проведено 6 курсов химиотерапии по схеме: иринотекан 60 мг/м<sup>2</sup> 1, 8, 15-й дни + цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в 1 день. Курсы повторялись каждые 4 нед. На фоне проведения химиотерапии уровень онкомаркера СА-125 снизился, при МРТ-исследовании зарегистрирована частичная регрессия опухоли. Было решено выполнить операцию «second look», при исследовании биопсированного материала получены данные, указывающие на полную регрессию опухоли. Дополнительно проведены курсы химиотерапии по аналогичной схеме. Через 1 год динамического наблюдения признаков прогрессирования заболевания не выявлено. Эффективность лучевой терапии и других цитостатиков при легочном типе мелкоклеточного рака яичников не отмечена.

При гиперкальциемическом типе опухоли такие цитостатики, как этопозид ( $p < 0,001$ ), цисплатин или карбоплатин ( $p = 0,015$ ), винкаалкалоиды ( $p = 0,047$ ) обладают большей эффективностью [6]. По данным литературы, пациентам, у которых отмечена большая выживаемость, была проведена лучевая терапия после химиотерапии или конкурентно с ней [3, 14, 16]. В исследовании М. Harrison и соавт. [14] у 5 из 7 пациентов, подвергшихся облучению, отмечена большая общая выживаемость. Однако из-за малого числа наблюдений невозможно сделать достоверный вывод о влиянии радиологии на уровень выживаемости.

Р. Young и соавт. [3] отметили, что к благоприятным факторам прогноза заболевания относятся: локализованное расположение опухоли, ее размер менее 10 см, средний возраст 30 лет. В клиническом случае, описанном нами, размер опухоли был более 10 см, возраст – старше 30 лет, на этапе диагностики выявлена диссеминированная форма заболевания, что безусловно усугубило течение заболевания, через 10 мес наступила смерть больной.

### Заключение

Мелкоклеточный рак яичников относится к редко встречающимся злокачественным опухолям с плохим прогнозом, больших рандомизированных исследований не проводилось. На сегодняшний день мы имеем возможность использовать только разрозненные данные литературы о возможных терапевтических подходах к лечению данной опухоли. Вопрос о необходимости хирургического вмешательства остается открытым, на данный момент одни исследователи считают, что оно показано только на ранних стадиях заболевания, другие – что необходимо выполнять максимально циторедуктивную операцию. Все авторы сошлись во мнении, что в послеоперационном периоде необходимо проведение химиотерапии. По одним данным, для легочного типа мелкоклеточного рака яичников наиболее эффективными цитостатиками являются этопозид ( $p = 0,123$ ) и антрациклины ( $p = 0,154$ ). Также был сделан вывод, что лечение легочного типа опухоли должно

быть приближено к тактике лечения мелкоклеточного рака других локализаций. По другим данным, эффективной оказалась схема лечения иринотекан + цисплатин. Для гиперкальциемического типа опухоли такие цитостатики, как этопозид ( $p < 0,001$ ), цисплатин или карбоплатин ( $p = 0,015$ ), винкаалкалоиды ( $p = 0,047$ ), обладают большей эффективностью, по данным одних авторов [6], и наилучшие результаты были получены при использовании схем VVP и ВЕР (цисплатин, винбластин, блеомицин или цисплатин, этопозид, блеомицин), по данным других авторов [14]. Таким образом, необходимо проведение хотя бы пилотных исследований для определения тактики лечения мелкоклеточного рака яичников.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tavassoli F.A., Devilee P., eds. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Generics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARS Press; 2003.
2. Estel R., Hacketh A., Kalder M. et al. Small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcemic type. An analysis of clinical and prognostic aspects of a rare disease on the basis of cases published in the literature. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 284: 1277–82.
3. Young R.H., Olivia E., Scully R.E. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathologic analysis of 150 cases. *Am. J. Pathol.* 1994; 18: 1102–15.
4. Matias-Guin 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): 1878–84.
5. 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: 926–38.
6. Münstedt K., Estel R., Dreyer T. et al. Small cell ovarian carcinomas – characterisation of two rare tumor entities. *Geburtsh. Frauenheilk.* 2013; 73: 698–704.
7. Patsner B., Piver M.S., Lele S.B. Small cell carcinoma of the ovary: a rapidly lethal tumor occurring in the young. *Gynecol. Oncol.* 1985; 22 (2): 233–9.
8. Strosberg J.R., Coppola D., Klimstra O.D. et al. The MANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extra-pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas.* 2010; 39: 799–800.
9. Hann C.L., Rudin C.M. Management of small-cell lung cancer: incremental changes but hope for the future. *Oncology (Williston Park).* 2008; 22: 1486–92.
10. Inadome Y., Shibata T., Suzuki K. et al. Hypercalcemic type ovarian small cell carcinoma with unique CD 34 expression. *Pathol. Int.* 2009; 59 (10): 766–8.
11. Lamovec J., Bracko M., Cerar O. Familial occurrence of small-cell carcinoma of the ovary. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1995; 119 (6): 523–7.
12. Fignon A., Fetissov F., Calais G. et al. Small cell carcinoma of the ovary. A clinical and pathological entity-anatomy. *J. Gynecol., Obstet. Biol. Reprod.* 1993; 22: 372–8.
13. Wynn D., Everett G.D., Boothly R.A. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia causes severe pancreatitis and altered mental status. *Gynecol. Oncol.* 2004; 95 (3): 716–8.
14. Harrison M.L., Hoskins P., du Bois A. et al. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type – analysis of combined experience and recommendation for management. A GCI study. *Gynecol. Oncol.* 2006; 100 (2): 233–8.
15. Saitoh-Sekiguchi M., Nakahara K., Kozimihara T. et al. Complete remission of ovarian small cell carcinoma treated with irinotecan and cisplatin: a case report. *Anticancer Res.* 2007; 27: 2685–8.
16. Dickersin G.R., Kline I.W., Scully R.E. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia: a report of eleven cases. *Cancer.* 1982; 49 (1): 188–97.

Поступила 18.03.16

Принята к печати 24.03.16