

Mariusz Bidziński¹, Anna Nasierowska-Guttmejer²,
Jarosław Ćwikła³, Elwira Bakula-Zalewska⁴,
Anna Dańska-Bidzińska¹, Grzegorz Panek¹

Received: 07.03.2007

Accepted: 07.03.2007

Published: 31.03.2007

Diagnosis and treatment of neuroendocrine cervical cancer – own experience and review of literature

Diagnostyka i leczenie neuroendokrynych raków szyjki macicy – doświadczenia własne i przegląd piśmiennictwa

Диагностика и лечение нейроэндокринных раков шейки матки – собственный опыт и обзор литературы

¹ Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Kliniki: doc. dr hab. n. med. M. Bidziński

² Zakład Patomorfologii CSK MSWiA, Warszawa. Kierownik Zakładu: doc. dr hab. n. med. A. Nasierowska-Guttmejer

³ Pracownia Medycyny Nuklearnej Zakładu Diagnostyki Radiologicznej CSK MSWiA w Warszawie.

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. J. Walecki

⁴ Zakład Patomorfologii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. W. Olszewski

Correspondence to: Mariusz Bidziński, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie,

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: mbidzinski@coi.waw.pl

Source of financing: Department own sources

Summary

Aim of paper: Neuroendocrine cervical cancer is a significant diagnostic and therapeutic challenge. For many years, these neoplasms were not differentiated from small-cell cancer. It was known, that these cancers were associated with poor prognosis and, in spite of combination of several therapeutic modalities, treatment outcome was far below expectations. **Material and methods:** Based on retrospective analysis and using synaptophysin and chromogranin A staining and assessment of cellular proliferative activity using MIB1 antibodies, out of 14 small-cell cancers 5 cases were selected, which fulfilled the criteria for neuroendocrine neoplasms and clinical course of the patients affected was analyzed. **Results:** In all cases, the disease has been diagnosed in FIGO stage I. Treatment consisted in extended hysterectomy m. Wertheim-Meigs and adjuvant radiochemotherapy. In two patients (40%), treatment failure was observed after a relatively short follow-up (within less than 16 months). One patient died due to liver metastases and in the other, faced with failure of chemotherapy, we instituted somatostatin receptor treatment. **Conclusion:** Immature or small-cell cervical cancer requires differentiation with neuroendocrine cancer and confirmation of its true nature by immunohistochemical studies. Therapy should encompass modern chemotherapy protocols and (in selected cases) isotope therapy using radio-labeled somatostatin analogs. Somatostatin analog therapy is reserved for patients featuring expression of somatostatin receptor on the surface of cancer cells.

Key words: neuroendocrine cervical cancer, somatostatin analogs, synaptophysin, chromogranin A

Streszczenie

Cel badania: Neuroendokryne raki szyjki macicy stanowią bardzo poważne wyzwanie zarówno terapeutyczne, jak i diagnostyczne. Przez wiele lat nie odróżniano tych nowotworów od raków drobnokomórkowych. Wiadomym było, że raki te gorzej rokują, a terapia, pomimo kojarzenia szeregu metod leczniczych, w efekcie nie przynosiła zamierzonego skutku. **Materiał i metody:** Spośród 14 raków drobnokomórkowych w wyniku

retrospektywnej analizy z zastosowaniem barwień na synaptofizynę i chromograninę A oraz oceny aktywności proliferacyjnej komórek przy zastosowaniu przeciwciała MIB1 wybrano 5 guzów, które spełniały kryteria nowotworów neuroendokrynych, i przeanalizowano przebieg kliniczny u tych chorych. **Wyniki:** Wszystkie pacjentki miały rozpoznaną chorobę w I stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO. Leczenie polegało na rozszerzonym usunięciu macicy sposobem Wertheima-Meigsa oraz zastosowaniu uzupełniającej radiochemioterapii. U 2 chorych (40%) w krótkim okresie – do 16 miesięcy po leczeniu pierwotnym stwierdzono niepowodzenie leczenia. Jedna pacjentka zmarła z powodu przerzutów do wątroby, zaś u drugiej po nieskutecznej chemioterapii wdrożono leczenie z zastosowaniem receptorów somatostatyny. **Wnioski:** Niskodojrzale lub drobnokomórkowe raki szyjki macicy wymagają diagnostyki w kierunku raka neuroendokrynnego i potwierdzenia tego faktu badaniami immunohistochemicznymi. W leczeniu tych nowotworów należy wykorzystywać zarówno nowoczesne techniki chemioterapii, jak i (w wybranych przypadkach) terapię izotopową znakowanymi analogami somatostatyny. Leczenie analogami somatostatyny jest zarezerwowane dla tych chorych, u których stwierdza się ekspresję receptora somatostatynowego na powierzchni komórek raka.

Słowa kluczowe: neuroendokrynnny rak szyjki macicy, analogi somatostatyny, synaptofizyna, chromogranina A

Содержание

Цель исследования: Нейроэндокринные раки шейки матки являются очень серьезным как терапевтическим, так и диагностическим вызовом. На протяжении многих лет эти новообразования не отличались от мелкоклеточных раков. Было известно, что эти раки труднее прогнозируются, а их терапия, несмотря на возможность сочетания нескольких методов лечения, не давала ожидаемых результатов. **Материал и метод:** Из числа мелкоклеточных раков в результате ретроспективного анализа, при применении окрашивания на синаптофизин и хромогранин А, а также оценки пролиферационной активности клеток при использовании противтел МИБ1 было отобрано пять опухолей соответствующих критериям нейроэндокринных новообразований, и сделан анализ клинического процесса у этих больных. **Результаты:** У всех больных пациенток была распознана болезнь в первой степени развития согласно FIGO. Лечение состояло в том, чтобы расширенно удалить матку при использовании метода Вертгейма-Мейгса, а также применения дополнительной радиохимиотерапии. У двоих больных (40%) вскоре до 16 месяцев после первичного лечения была отмечена неудача в лечении. Одна пациентка скончалась в связи с метастазами в печени, а у другой после неэффективной химиотерапии было проведено лечение при использовании рецепторов соматостатина. **Выводы:** Слабозрелые или мелкоклеточные раки шейки матки требуют распознавания в направлении нейроэндокринного рака и подтверждения этого факта при помощи иммуногистохимических исследований. При лечении упомянутых новообразований необходимо использовать современную технику, как при химиотерапии, так и в избранных случаях при изотопной терапии обозначенными аналогами соматостатина. Лечение при использовании аналогов соматостатина резервируется для таких больных, у которых констатируется выразительность соматостативного рецептора на поверхности клеток рака.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак шейки матки, аналоги соматостатина, синаптофизин, хромогранин А

INTRODUCTION

The first to describe neuroendocrine cervical cancer were Albores-Saavedra et al. in 1976⁽¹⁾. The authors emphasized similarity of microscopic appearance of this neoplasm and small-cell lung cancer. According to present-day knowledge, neuroendocrine tumours (NET) constitute a heterogenous group of rarely occurring malignancies, originating in endocrine cells which are scattered over the whole body and which constitute the diffuse endocrine system (DES). These cells are omnipresent, but most often may be found in the digestive tract and lungs⁽²⁾. Location within the reproductive system is a rare phenomenon and in most cases relates to cervical tumours^(3,4). While in what relates to digestive tract tumours, uniform criteria of histopathological assessment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP/NET) are being used, according

WSTĘP

Po raz pierwszy raka neuroendokrynnego szyjki macicy opisali w roku 1976 Albores-Saavedra i wsp.⁽¹⁾ Autorzy zwracają uwagę na podobieństwo obrazu tego nowotworu do drobnokomórkowego raka płuca. Według aktualnej wiedzy guzy neuroendokrynnne (NET) tworzą heterogenną grupę rzadko występujących nowotworów, wywodzących się z komórek endokrynych rozproszonych w całym organizmie człowieka i tworzących rozlany system endokrynnny (*diffuse endocrine system*, DES). Są wszechobecne, jednak najczęściej występują w przewodzie pokarmowym i płucach⁽²⁾. Lokalizacja w obrębie narządu rodnoego jest rzadkim zjawiskiem i w większości przypadków dotyczy guzów szyjki macicy^(3,4). Mimo że w układzie pokarmowym obowiązują jednolite kryteria oceny histopatologicznej żołądkowo-jelitowo-trzustkowych guzów neu-

to a classification system dating back to 2000, ENETS guidelines and recommendations of the Board of Experts of the Polish Neuroendocrine Tumour Network, reproductive and respiratory system tumours are still classified according to much earlier guidelines. In 1996, College of American Pathologists and National Cancer Institute organized a symposium devoted to unification of nomenclature of cervical neuroendocrine tumours⁽⁵⁾. As a result of the experts' consensus, the following types of cervical neuroendocrine tumours have been distinguished: carcinoid, atypical carcinoid, large-cell neuroendocrine cervical carcinoma (LCNEC) and small cell neuroendocrine cervical carcinoma (SCNEC). At the same time it was emphasized, that important microscopic features of these neoplasms are number of mitotic figures and necrotic foci. On classic hematoxylin-eosin staining, these neoplasms are most often diagnosed as immature cancers (G3) with planoepithelial or adenomatous differentiation. Their characteristic features include: small cell diameter (14-21 µm), scanty cytoplasm, hyperchromatic nucleus and lacking or very small nucleolus. Therefore, it is suggested, that all cases of cervical tumour presenting features of immature cancer should be differentiated with neuroendocrine tumours. This is the purpose of immunohistochemical staining for presence of synaptophysin and chromogranin A. It is also recommended to evaluate expression of anti-Ki67 using MIB1 antibodies, in order to assess proliferative activity of the tumour, which is an important prognostic factor in these conditions. A precise determination of tumour type is of paramount clinical significance, as neuroendocrine tumours featuring overexpression of somatostatin receptor may be treated using radio-labeled "cold" or "hot" somatostatin analogs. Novel therapeutic modalities improve survival and are a viable option in this group of tumours usually associated with a grim prognosis.

MATERIAL AND METHODS

Study material consisted of 5 out of 14 retrospective patients, where the initial diagnosis was immature cervical cancer. They were selected based on repeat histopathologic assessment by two independent pathologists. This was less than 1% of the total population of 734 patients with cervical cancer treated at our centre (Dept. of Neoplasms of Female Genital Organs, Centre of Oncology, Warsaw) since 2001 thru 2005. All patients were diagnosed with a cervical cancer FIGO stage IB and initially underwent surgical treatment (extended hysterectomy and adnexectomy m. Wertheim-Meigs).

In all cases, surgical specimen consisted of uterus, parametria, adnexa and bilateral ilio-obturator lymph nodes. The specimen was fixed in 10% buffered formalin and immersed in paraffin blocks. Tissue sections 4 µm thick were stained with hematoxylin. Furthermore, in repre-

roendokrynych (*gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, GEP/NET) według klasyfikacji z 2000 roku, wytycznych ENETS i zaleceń Rady Ekspertów Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych, to w narządzie rodym i układzie oddechowym aktualny jest wcześniejszy podział tych nowotworów. W roku 1996 College of American Pathologists i National Cancer Institute zorganizowały sympozjum dotyczące ujednoczenia nomenklatury neuroendokrynych guzów szyjki macicy⁽⁵⁾. W wyniku ustaleń ekspertów wyróżniono następujące typy neuroendokrynych guzów szyjki macicy: rakowiaka, atypowego rakowiaka, raka z dużych komórek (*large cell neuroendocrine cervical carcinoma*, LCNEC) i raka drobnokomórkowego (*small cell neuroendocrine cervical carcinoma*, SCNEC). Zwrócono jednocześnie uwagę, że istotnymi cechami mikroskopowymi tych nowotworów są liczba figur podziału i ogniska martwicy. W klasycznych barwieniach hematoksyliną i eozyną nowotwory te rozpoznawane są najczęściej jako niskodojrzałe raki (G3) z różnicowaniem płaskonabłonkowym lub gruczołowym. Ich charakterystycznymi cechami są: mała średnica komórki (od 14 do 21 µm), skąpa cytoplazma, hiperchromatyczne jądro oraz brak lub drobne jąderko. Z tego też powodu postuluje się, aby wszystkie guzy szyjki macicy o wyglądzie niskodojrzałego raka różnicować pod kątem guzów neuroendokrynych. Temu celowi służą barwienia immunohistochemiczne na obecność synaptofizyny i chromograniny A. Zaleca się również ocenę ekspresji anti-Ki67 przy użyciu przeciwciała MIB1, w celu określenia aktywności proliferacyjnej guza, która jest ważnym czynnikiem prognostycznym tych nowotworów. Precyzyjne określenie typu raka ma istotne znaczenie kliniczne, gdyż guzy neuroendokrynne przy wysokiej ekspresji receptora somatostatynowego mogą być leczone „zimnymi” oraz „gorącymi” analogami somatostatyny, znakowanymi izotopowo. Nowe metody terapii poprawiają przeżycie i stanowią opcję terapeutyczną w tej źle rokującej grupie guzów.

MATERIAŁ I METODY

Materiał badawczy stanowiło 5 spośród 14 retrospektywnych przypadków rozpoznanych pierwotnie jako niskodojrzałe raki szyjki macicy. Zostały one wybrane na podstawie ponownej oceny histopatologicznej przeprowadzonej niezależnie przez dwóch patologów. Stanowiły mniej niż 1% spośród 734 chorych z rakiem szyjki macicy leczonych w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii w Warszawie w latach 2001-2005. U wszystkich chorych rozpoznano raka szyjki w IB stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO i w pierwszym etapie zastosowano leczenie chirurgiczne. Wykonano rozszerzone wycięcie macicy z przydatkami sposobem Wertheima-Meigsa.

Materiał histopatologiczny w każdym przypadku stanowiła macica wraz z przymaciczami i przydatkami oraz

sentative tumour samples underwent immunohistochemical studies for expression of synaptophysin, chromogranin A and MIB1 using antibodies supplied by DAKO. In every case, both positive and negative control was performed. Histopathological diagnosis was made based on macro- and microscopic appearance of cervical cancer infiltrate, considering also quality of margins of surgical resection. Tumor type was determined based on WHO classification⁽⁶⁾ and its clinical stage – according to FIGO staging system. Immunohistochemical assay of expression of markers studied was performed based on the number of cells with positive colour reaction, assessed by semi-quantitative method: (0) – less than 10% of cells; (1+) – 10-75% of cells; (2+) – 75-100% of cells stained out of 1000 cells counted.

Study of expression of somatostatin receptor (SRS) was performed in the Nuclear Medicine Laboratory of the Department of Radiological Diagnostics of the Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration in Warsaw. All patients received labeled somatostatin analog at a dosis of 500-600 MBq (^{99m}Tc HYNIC-TATE; Orbi-Polatom, Poland). After intravenous administration of the radio-pharmaceutical, image acquisition took place using double-head gamma-camera (E-cam, Siemens, Germany). The study was performed using SPECT tomographic technology, centred over abdominal cavity and pelvis, as well as over thorax and neck. Images were presented in standard projections (transverse, coronal and sagittal). In selected cases, image fusion of pre- and post-contrast CT was performed. Pathologic foci of cumulation of radiomarker were described using a qualitative scale, specifying location, number and intensity of radioactivity, suggesting abnormal places of expression of somatostatin receptor 2 (SST2).

Surgery was supplemented by teleradiotherapy and brachytherapy. Standard brachytherapy consisted in 3 fractions of 7.5 Gy. Teletherapy on pelvic cavity consisted in administration of 46-50 Gy using the box technique. During teletherapy, patients received 40 mg of cisplatin intravenously at weekly intervals.

In the case of tumour recurrence, one patient received chemotherapy (PE) with cisplatin (30 mg/m²) on days 1-3 with etoposide (100 mg/m²) on day 1, in cycles every 21 days. In the second patient, after performing a hemihepatectomy, received 6 cycles of therapy (PF) using cisplatin (75 mg/m²) on day 1 and 5-fluorouracil (800 mg/m²) on day 1, every 21 days.

RESULTS

The youngest woman in the analyzed group of 5 patients was 32, the oldest – 66. Results of histopathological and immunohistochemical studies are presented in table 1. In all patients, tumour infiltrate occupied the disc of vaginal portion of uterine cervix, in 4 patients taking the

obustronnie biodrowo-zasłonowe węzły chłonne. Preparat operacyjny utrwalany był w 10% buforowanej formalinie i zatapiany w parafinie. Skrawki tkankowe grubości 4 μm barwiono następnie hematoksyliną i eozyną. Dodatkowo w reprezentatywnych wycinkach z guzów badano metodą immunohistochemiczną ekspresję synaptofizyny, chromograniny A i MIB1. Używano przeciwciał firmy DAKO. W każdym przypadku wykonywano kontrolę dodatnią i ujemną. Rozpoznanie histopatologiczne ustalano na podstawie obrazu makro- i mikroskopowego nacieku raka szyjki macicy z uwzględnieniem marginesów chirurgicznych. Typ raka określano na podstawie klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia WHO⁽⁶⁾, a stopień jego klinicznego zaawansowania według FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). Immunohistochemiczną ocenę ekspresji badanych markerów przeprowadzano na podstawie liczby komórek z pozytywną reakcją barwną, określanych metodą półilościową: (0) – poniżej 10% komórek, (1+) – od 10 do 75% komórek, (2+) – od 75 do 100% komórek liczonych na około 1000 komórek w preparacie.

Badanie ekspresji receptora somatostatynowego (SRS) wykonywano w Pracowni Medycyny Nuklearnej, Zakładu Diagnostyki Radiologicznej CSK MSWiA w Warszawie. W każdym przypadku podawano znakowany analog somatostatyny w dawce 500-600 MBq ^{99m}Tc HYNIC-TATE (ORBI-Polatom, PL). Po dożylnym podaniu radiofarmaceutyku wykonywano akwizycję obrazów z wykorzystaniem dwugłowicowej gamma kamery E-cam (Siemens, Niemcy). Badanie wykonywano w technice tomograficznej SPECT (*single photon emission computed tomography*), centrowane na jamę brzuszną oraz miednicę, a także na klatkę piersiową i szyję. Obrazy badania przedstawiano w standardowych projekcjach: poprzecznej, czołowej i strzałkowej. W wybranych przypadkach stosowano fuzje obrazów z badaniem TK po podaniu środka kontrastowego. Patologiczne ogniska gromadzenia radioznacznika były opisywane w skali jakościowej z podaniem lokalizacji, ich liczby oraz intensywności gromadzenia, sugerując patologiczne miejsca ekspresji receptora somatostatynowego 2 (SST2).

Leczenie uzupełniające chirurgię stanowiły telerochemioterapia oraz brachyterapia. Standardowo w brachyterapii stosowano 3 frakcje po 7,5 Gy. Teleterapia na obszar miednicy małej polegała na podaniu 46-50 Gy techniką *box*. Cotygodniowo w trakcie teleterapii podawano chorym dożylnie cisplatynę w dawce 40 mg.

W leczeniu nawrotów choroby stosowano u jednej chorej chemioterapię (PE) z użyciem cisplatyny w dawce 30 mg/m² dz. 1-3 wraz z etopozidem w dawce 100 mg/m² dz. 1, w cyklach co 21 dni. U drugiej pacjentki po wykonaniu hemihepatektomii zastosowano 6 cykli terapii (PF) z użyciem cisplatyny 75 mg/m² dz. 1 i 5-fluorouracylu w dawce 800 mg/m² dz. 1, cykle co 21 dni.

form of a flat infiltrate and in one case – creating an elevated intramural tumour. In two women with the greatest local invasion measuring 3.5 and 2.5 cm in diameter, the tumour penetrated cervical canal. In the others, it did not cross the external ostium. As may be concluded based on data presented in table 1, in all patients an immature small-cell tumour was diagnosed. In three cases, foci of differentiation to adenocarcinoma and in two – to planoepithelial cancer were noticed. In none of the patients did we notice invasion of parametrium by cancer cells, neither were there lymph node metastases. However, in one patient we have found emboli of cancer cells in vessels supplying uterine cervix walls (pt. #2).

Immunohistochemical analysis of expression of selected markers revealed in one case only (pt. #5) an intense, diffuse reaction to chromogranin A and synaptophysin, while in the remaining patients this reaction was mild and was present only focally in some cells. In all women, proliferative activity of the tumour exceeded 50%, attesting to high aggressiveness of the tumour. Figure 1 depicts immunohistochemical staining.

It follows from results presented in the table 2, that neuroendocrine cervical tumours are most often detected at FIGO stage I. In spite of early diagnosis in the case #1, the patient died 23 months after completion of therapy due to liver metastases. In another patient, after 7 months of follow-up, lung metastases were detected and she underwent chemotherapy. Due to disease progression and lack of response to standard chemotherapy, the woman underwent a SRS studying order to determine expression of somatostatin receptor. The study revealed a far-advanced neoplastic disease, with metastases to lungs, abdominal cavity and pelvis. Pelvic

WYNIKI

Najmłodsza z kobiet w badanej grupie 5 chorych miała 32 lata, najstarsza 66 lat. Wyniki badań histopatologicznych i immunohistochemicznych przedstawiono w tabeli 1. U wszystkich chorych nacieki raka zajmował tarczę części pochwowej szyjki macicy, u 4 pacjentek w postaci płaskiego guza, a w jednym przypadku tworzył wyniosły i śródścienny guz. U dwóch kobiet z najbardziej zaawansowanym miejscowo naciekiem o śr. 3,5 i 2,5 cm wnikła do ściany kanału szyjki macicy, w pozostałych przypadkach nie przekraczał ujścia zewnętrznego. Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli 1, u wszystkich chorych rozpoznano niskodojrzałego raka drobnokomórkowego. W trzech przypadkach stwierdzono ogniskowe różnicowanie do raka gruczołowego, a w dwóch do raka płaskonabłonkowego. U żadnej pacjentki nie wykryto naciekania przymacicz przez komórki raka, nie znaleziono również przerzutów raka w węzłach chłonnych. U jednej chorej wystąpiły natomiast zatoki z komórek raka w naczyniach ściany szyjki macicy (chora nr 2).

Analiza immunohistochemiczna ekspresji wybranych markerów wykazała, że tylko u jednej pacjentki (chora nr 5) miała miejsce intensywne rozlane reakcje na chromograninę A i synaptofizynę, natomiast u pozostałych badanych reakcja ta miała słabe natężenie i widoczna była ogniskowo w części komórek. U wszystkich kobiet aktywność proliferacyjna wyniosła powyżej 50% komórek, co świadczy o wysokiej agresywności raka w analizowanym materiale. Rysunek 1 przedstawia barwienia immunohistochemiczne.

Z wyników przedstawionych w tabeli 2 wynika, że guzy neuroendokrynne szyjki macicy najczęściej diagnozowa-

Patient's initials and age <i>Inicjały i wiek chorej</i>	Type and size of tumour <i>Typ, wielkość raka</i>	Lymph nodes <i>Węzły chłonne</i>	Resectability <i>Resekcyjność</i>	Chromogranin <i>Chromogranina</i>	Synaptophysin <i>Synaptofizyna</i>	MIB1
B.C. 32	Adenocarcinoma <i>Rak gruczołowy</i> G3; 2x1.7 cm	0/4	R0	1	1	3
H.P.G. 59	Planoepithelial cancer <i>Rak płaskonabłonkowy</i> G3; 2x0.5 cm	0/13	R0	2	2	3
A.G. 66	Planoepithelial cancer <i>Rak płaskonabłonkowy</i> G3; 2.5 cm	0/25	R0	1	1	2
Z.P. 39	Adenocarcinoma <i>Rak gruczołowy</i> G3; 1.5 cm	0/11	R0	2	1	2
J.T. 45	Adenocarcinoma <i>Rak gruczołowy</i> G3; 3.5 cm	0/9	R0	3	3	2

Table 1. Results of histopathologic and immunohistochemical studies

Tabela 1. Wyniki badań histopatologicznych i immunohistochemicznych

lesions resulted in a block of urine outflow from the right kidney. All lesions visualized by the SRS study featured high expression of the SST2 receptor, justifying implementation of somatostatin analogs therapy. Due to far-advanced clinical stage and urinary complications, the patient received Sandostatin LAR 20 mg 1x4 weeks. Currently, the patient remains under close oncological and urological supervision, while being actively treated with somatostatin analogs.

Overall, failure of standard therapy (i.e. surgery and radiochemotherapy) was noticed in 2 out of 5 patients (40%).

DISCUSSION

Histological type and grade of tumour maturity, as well as its clinical stage, are basic criteria when planning postoperative supplementary treatment in patients with cervical cancer. In most common histological types of the tumour, i.e. planoepithelial cancer and adenocarcinoma of the cervix, radiochemotherapy is used. Treatment failures, particularly in early stage cases, are not frequent and usually concern immature cancers and patients with diagnosed lymph node metastases^(7,8).

ne są w I stopniu zaawansowania wg klasyfikacji FIGO. Pomimo wczesnego rozpoznania w 1 przypadku chora zmarła w 23. miesiącu po zakończeniu terapii z powodu przerzutów do wątroby. U jednej pacjentki w 7. miesiącu obserwacji rozpoznano przerzuty do płuc i poddano ją chemioterapii. Z uwagi na progresję choroby oraz brak odpowiedzi na standardowe leczenie chemiczne u kobiety wykonano badanie SRS w celu określenia ekspresji receptora somatostatynowego. Stwierdzono bardzo zaawansowane stadium nowotworu z licznymi przerzutami do płuc, jamy brzusznej i miednicy. Zmiany w miednicy powodowały zablokowanie odpływu moczu z prawej nerki. Wszystkie zmiany widoczne w badaniu SRS były z wysoką ekspresją receptora SST2, co uzasadniało rozpoczęcie terapii analogami somatostatynowymi. Z uwagi na zaawansowanie procesu chorobowego oraz powikłania ze strony układu moczowego u chorej rozpoczęto leczenie Sandostatin LAR 20 mg 1x4 tygodnie. Obecnie pacjentka jest pod stałą kontrolą onkologiczno-urologiczną, w trakcie aktywnego leczenia analogami somatostatynowymi.

Niepowodzenie leczenia standardowego, tzn. chirurgii i radiochemioterapii, łącznie stwierdzono u 2 na 5 chorych (40%).

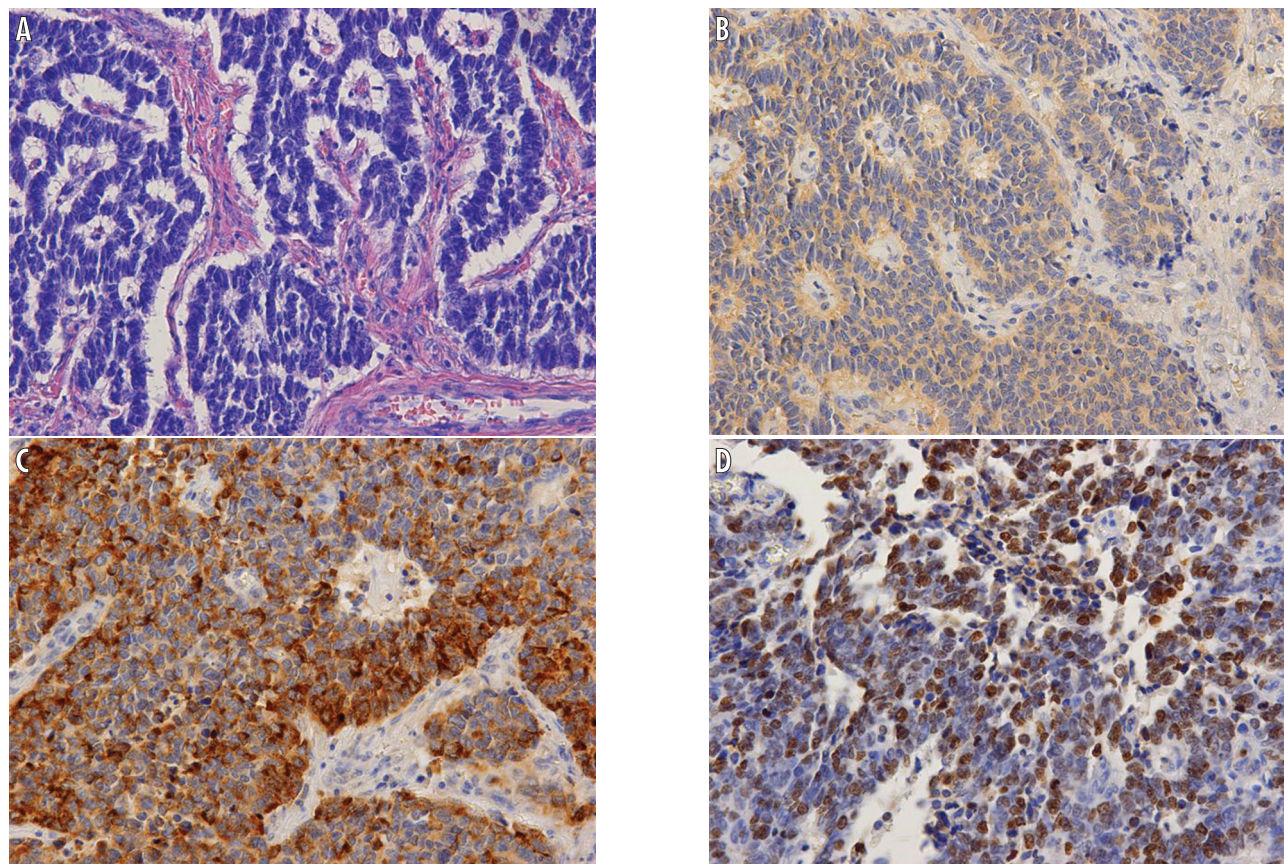


Fig. 1. Neuroendocrine cervical cancer. A. H&E, 200x; B. Immunohistochemical stain – chromogranin A, 200x; C. Immunohistochemical stain – synaptophysin, 200x; D. Immunohistochemical stain – anti-Ki67 (MIB1), 200x

Rys. 1. Rak neuroendokryny szyjki macicy. A. H&E, 200x; B. Barwienie immunohistochemiczne – chromogranina A, 200x; C. Barwienie immunohistochemiczne – synaptofizyna, 200x; D. Barwienie immunohistochemiczne – anty-Ki67 (MIB1), 200x

In the stage IB, failure rate in classic histological tumour types is below 20%. In our small material of neuroendocrine tumours, failure rate was twice that, suggesting that this tumour type requires particular diagnostic and therapeutic vigilance.

Cases of immature small- or large-cell tumour should be differentiated with neuroendocrine tumours. The basic criterion is immunohistochemical study of expression of endocrine markers, e.g. synaptophysin and chromogranin A, as well as determination of proliferation index Ki67 using MIB1 antibodies. Confirmation of this direction of tumour differentiation requires subsequent performance of scintigraphic search for somatostatin receptor (SRS), in order to detect distant tumour metastases and to confirm the presence of somatostatin receptor on tumour cells. Most often, expression concerns the second subtype (SST2) and the standard SRS study using ¹¹¹In (DTPA-D-Phen¹), OctreoScan and newer technetium-labeled products (e.g. ^{99m}Tc HYNIC-TOC, Tectrotide). In the case of expression of other subtypes of somatostatin receptor, we use ^{99m}Tc NeoSPECT. Positive result of this test justifies institution of novel therapeutic modalities, e.g. “cold” or “hot” radio-labeled somatostatin analogs.

Symptoms of endocrine activity of these neoplasms in the gynaecological domain are negligible and thus can not be considered in differential diagnosis.

OMÓWIENIE

Typ histologiczny i stopień dojrzałości raka oraz jego klinicznego zaawansowania są podstawowymi kryteriami w planowaniu pooperacyjnego leczenia uzupełniającego u chorych na raka szyjki macicy. W najczęściej występujących postaciach histologicznych, tj. raku płaskonabłonkowym i gruczołowym szyjki macicy, stosuje się radiochemioterapię. Niepowodzenia leczenia, szczególnie we wczesnych stopniach zaawansowania, nie są częstymi przypadkami i dotyczą głównie niskodojrzałych raków oraz tych chorych, u których rozpoznano przerzuty do węzłów chłonnych^(7,8). W stopniu IB odsetek niepowodzeń w klasycznych typach histologicznych nie przekracza 20%. W naszym niewielkim materiale raków neuroendokrynych odsetek niepowodzeń był dwukrotnie wyższy, co sugeruje, że ten typ raka wymaga szczególnej uwagi.

W przypadkach niskodojrzałego drobno- lub wielokomórkowego raka należy wykonać diagnostykę różnicową w kierunku guzów neuroendokrynych. Podstawowym kryterium jest badanie immunohistochemiczne ekspresji markerów endokrynych, takich jak synaptofizyna i chromogranina A, oraz ocena indeksu proliferacyjnego Ki67 z użyciem przeciwciała MIB1. Potwierdzenie tego kierunku różnicowania nowotworu wymaga wykonania w następnej kolejności scyntygraficznej oceny

Patient's initials and age <i>Inicjały i wiek chorej</i>	Clinical stage acc. to FIGO classification <i>Rozpoznanie kliniczne wg FIGO</i>	Treatment <i>Leczenie</i>	Outcome <i>Wynik terapii</i>	Management of recurrence <i>Rodzaj leczenia nawrotu</i>
B.C. 32	C.C.U IB	Surgery m. Wertheim <i>Op. Wertheima</i>	Alive, disease-free, 47 months <i>Żyje bcch* 47 miesięcy</i>	
H.P.G. 59	C.C.U IB	Surgery m. Wertheim, radiochemotherapy <i>Op. Wertheima, radiochemioterapia</i>	Liver metastases in 16 th month. Died in 23 th month <i>Przerzuty do wątroby w 16. miesiącu. Zmarła w 23. miesiącu</i>	Hemihepatectomy, then 6 courses chemotherapy PF <i>Hemihepatektomia, potem 6 cykli chth PF</i>
A.G. 66	C.C.U IB	Surgery m. Wertheim, radiochemotherapy <i>Op. Wertheima, radiochemioterapia</i>	Alive, disease-free, 42 months <i>Żyje bcch* 42 miesiące</i>	
Z.P. 39	C.C.U IB	Surgery m. Wertheim, radiochemotherapy <i>Op. Wertheima, radiochemioterapia</i>	Alive, disease-free, 52 months <i>Żyje bcch* 52 miesiące</i>	
J.T. 45	C.C.U IB	Surgery m. Wertheim, radiochemotherapy <i>Op. Wertheima, radiochemioterapia</i>	Lung metastases 7 months after completion of treatment <i>Przerzuty do płuc 7 miesięcy po zakończeniu leczenia</i>	4 courses chemotherapy PE. Currently receives somatostatin analogs <i>Leczona chth, 4 cykle PE. Obecnie terapia analogiem somatostatyny</i>

* bcch – bez cech choroby

Table 2. Outcome of treatment in the group of patients with neuroendocrine cervical cancer

Tabela 2. Wyniki leczenia w analizowanej grupie chorych na neuroendokrynnego raka szyjki macicy

In our material, all 5 patients presented positive immunohistochemical staining for neuroendocrine markers. But final result was variable, ranging from mild or moderate and heterogenous reactions in cases #1-4 to strong and homogenous in the case #5. In the remaining 9 cases (out of 14) of small-cell cervical cancer, staining yielded negative results. This signifies that almost 36% of tumours labeled as "small-cell" may in fact harbor a neuroendocrine component. This is concordant with general statistics, reporting even up to 70% of negative staining in small-cell cervical tumours^(5,6).

In world literature, authors draw attention to a high recurrence rate of neuroendocrine cervical cancer, of both large- and small-cell variety^(5,9-12). The risk of recurrence in these tumours is nor as closely associated with clinical stage as in the case of classic planoepithelial cervical cancer. Chan et al.⁽¹¹⁾ estimate, that mean survival in early stages of neuroendocrine cancers (FIGO I and IIA) was just 31 months. In high stages (FIGO IIB-IV), mean survival was 10 months. These figures indicate a significantly worse prognosis in neuroendocrine cervical cancers. The most common cause of treatment failure are distant metastases to the lungs, liver, bones, lymph nodes and soft tissue^(5,9-11). Our results confirm this trend. In our patients, metastases were detected in lungs and liver.

In our material, all patients received conventional treatment, similar to that implemented in other types of cervical cancer. After surgery, teloradiotherapy and brachytherapy were instituted. Unfortunately, supplementary chemotherapy was not used routinely. The role of chemotherapy is increasingly emphasized in the treatment of small-cell and neuroendocrine cervical cancer, both as monotherapy or combined with radiotherapy. Chang et al.⁽¹²⁾ presented several interesting facts depicting the use of chemotherapy in the treatment of this cancer type. Among 23 patients undergoing radical surgery for FIGO stage IB and IIA small-cell cancer, 10 out of 14 women, who received cisplatin- and etoposide-based chemotherapy are still alive. Therefore, the use of this protocol is becoming a standard in the treatment of small-cell and neuroendocrine cervical cancers.

An additional factor contributing to improved treatment outcome in some cases of neuroendocrine tumours is isotope therapy using radio-labeled somatostatin analogs. Prior to institution of this kind of treatment, histopathological diagnosis of neuroendocrine cancer and presence of a persistent or progressive neoplastic disease should be confirmed. The basic criterion qualifying for treatment is proving the expression somatostatin by receptor scintigraphy (usually using Tc^{99m}-Tectrotide or In¹¹¹-OctreoScan).

In every case of disease progression with preserved expression of somatostatin receptor and lack of other therapeutic modalities available, as well as with poor local control of tumour (tumour progression or lack of

receptora somatostatynowego (SRS) w celu wykrycia ewentualnych odległych przerzutów raka oraz potwierdzenia obecności receptora somatostatyny na komórkach nowotworu. Najczęściej ekspresja dotyczy podtypu drugiego (SST2) i zaleca się standardowe badanie SRS z użyciem ¹¹¹In (DTPA-D-Phen¹) OctreoScan oraz nowszych preparatów znakowanych technetem, np. ^{99m}Tc HYNIC-TOC (Tektrotyd). W przypadku ekspresji innych podtypów receptora somatostatynowego wykorzystuje się ^{99m}Tc NeoSPECT. Pozytywny wynik powyższego badania jest podstawą do zastosowania nowych metod leczenia, jakimi są „zimne” oraz „gorące” analogi somatostatyny znakowane radioizotopowo.

Objawy endokrynnej czynności tych nowotworów w lokalizacji ginekologicznej są niezauważalne i tym samym nie mogą być brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej. W naszym materiale u wszystkich 5 chorych stwierdzono pozytywny wynik barwienia immunohistochemicznego markerów neuroendokrynnych. Jednak wynik ten był zróżnicowany, od słabej lub średnio nasilonej i heterogennej reakcji w przypadkach 1., 2., 3., 4., do silnej i jednolitej u 5. chorej. W pozostałych 9 (spośród 14) guzów drobnokomórkowych szyjki macicy barwienia wypadły negatywnie. Świadczy to o tym, że w prawie 36% guzów określanych jako drobnokomórkowe może występować komponenta neuroendokrynną. Koresponduje to z ogólną statystyką, która potwierdza nawet 70% negatywnych barwień w rakach drobnokomórkowych szyjki macicy^(5,6).

W publikacjach w piśmiennictwie światowym podkreśla się wysoki odsetek nawrotów raka neuroendokrynnego szyjki macicy, zbudowanego z małych i z dużych komórek^(5,9-12). Ryzyko nawrotu w tych guzach nie jest tak zależne od stopnia klinicznego zaawansowania, jak ma to miejsce w klasycznych rakach płaskonabłonkowych szyjki macicy. Chan i wsp.⁽¹¹⁾ ocenili, że średnie przeżycia we wczesnych stopniach zaawansowania raków neuroendokrynnych wg FIGO – I i IIA, wynosiło zaledwie 31 miesięcy. W stopniach zaawansowanych, tj. IIB-IV, średnie przeżycia wyniosły 10 miesięcy. Liczby te wskazują na znamienne gorsze rokowanie w rakach neuroendokrynnych szyjki macicy. Najczęściej niepowodzenia leczenia są spowodowane przerzutami odległymi do: płuc, wątroby, kości, węzłów chłonnych i tkanek miękkich^(5,9-11). U naszych pacjentek także potwierdziła się taka tendencja. Przerzuty raka lokalizowały się w płucach i wątrobie.

W naszym materiale wszystkie chore leczone były konwencjonalnie, podobnie jak inne typy histologiczne raka szyjki macicy. Po operacji wdrożono teloradiochemioterapię oraz brachyterapię. Niestety nie stosowano rutynowo uzupełniających chemioterapii. Znaczenie chemioterapii jest coraz częściej podkreślane w leczeniu raków drobnokomórkowych i neuroendokrynnych szyjki macicy zarówno jako metoda samodzielna, jak i skojarzona, na przykład z radioterapią. Chang i wsp.⁽¹²⁾

response in terms of inhibition of endocrine activity of the tumour), a targeted radioisotope therapy using Yttrium- or Lutetium-labeled somatostatin analogs appears justified. Treatment is performed in 3-4 cycles, repeated at 8-9 weeks' intervals. Tumour response to therapy (according to WHO or RECIST classification) may be delayed, so lack of tumour regression on imaging studies, such as CT or MRI obtained during or directly after treatment, does not necessarily indicate therapeutic ineffectiveness⁽¹³⁾.

To sum up we should emphasize, that immature or small-cell cervical cancers require further diagnostic work-up enabling differentiation with neuroendocrine tumours and confirmation of this by immunohistochemical studies. Management of these conditions requires implementation of modern modalities, including chemotherapy and (in selected cases) isotope therapy using radio-labeled somatostatin analogs.

BIBLIOGRAPHY:

PISMIENNICTWO:

1. Albores-Saavedra J., Gersell D., Gilks C.B. i wsp.: Carcinoid of the uterine cervix: additional observations on a new tumour entity. *Cancer* 1976; 38: 2328-2342.
2. Barakat M.T., Meeran K., Bloom S.R.: Neuroendocrine tumours. *Endocr. Related Cancer* 2004; 11: 1-18.
3. Bermudez A., Vighi S., Garcia A. i wsp.: Neuroendocrine cervical carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82: 32-39.
4. Viswanathan A.N., Deavers M.T., Jhingran A. i wsp.: Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 27-33.
5. Albores-Saavedra J., Gersell D., Gilks C.B. i wsp.: Terminology of endocrine tumours of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1997; 121: 34-39.
6. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Tavassoli F.A., Deville P. (red.). IARC Press, Lyon 2002.
7. Sedlis A., Bundy B.N., Rotman M.Z. i wsp.: A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynaecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 1999; 73: 177-183.
8. Matthews C.M., Burke T.W., Tornos C. i wsp.: Stage I cervical adenocarcinoma: prognostic evaluation of surgically treated patients. *Gynecol. Oncol.* 1993; 49: 19-23.
9. Straughn Jr J.M., Richter H.E., Conner M.G. i wsp.: Predictors of outcome in small cell carcinoma of the cervix – a case series. *Gynecol. Oncol.* 2001; 83: 216-220.
10. Krivak T.C., McBroom J.W., Sundborg M.J. i wsp.: Large cell neuroendocrine cervical carcinoma: a report of two cases and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82: 187-191.

przedstawili szereg interesujących faktów ilustrujących zastosowania chemioterapii w leczeniu tego raka. Spośród 23 pacjentek leczonych radykalną chirurgią z powodu raka drobnokomórkowego w stopniach IB i IIA żyje 10 z 14 kobiet, u których wdrożono chemioterapię z użyciem cisplatyny i etopozydu. Dlatego od pewnego czasu zastosowanie tego schematu staje się rutyną w leczeniu drobnokomórkowego i neuroendokrynnego raka szyjki macicy.

Dodatkowym elementem pozwalającym w pewnych przypadkach guzów neuroendokrynnych poprawić skuteczność leczenia jest terapia izotopowa znakowanymi analogami somatostatyny. Przed leczeniem konieczne jest potwierdzenie rozpoznania raka neuroendokrynnego w badaniu histopatologicznym oraz wykazanie przetrwałej lub progresywnej choroby nowotworowej. Podstawowym kryterium kwalifikującym chorego do leczenia jest wykazanie ekspresji receptora dla somatostatyny w scyntygrafii receptorowej (najczęściej Tc^{99m} -Tektrotyd lub In^{111} -OctreoScan).

W każdym przypadku progresji choroby przy zachowanej ekspresji receptora somatostatynowego i braku możliwości leczenia za pomocą innych metod, jak również przy braku kontroli nowotworu (np. progresja lub brak hamowania czynności sekrecyjnej guza), celowana terapia radioizotopowa z użyciem znakowanych itrem lub lutetem analogów somatostatyny wydaje się uzasadniona. Leczenie przeprowadza się w 3-4 cyklach powtarzanych w odstępach 8-9-tygodniowych. Odpowiedź guza na leczenie może być opóźniona, dlatego brak regresji w badaniach obrazowych, takich jak TK czy MR, na podstawie klasyfikacji WHO czy RECIST wykonywanych w czasie lub bezpośrednio po leczeniu, nie przesądza o jego nieefektywności⁽¹³⁾.

Podsumowując, należy podkreślić, że niskodojrzałe lub drobnokomórkowe raki szyjki macicy wymagają diagnostyki w kierunku raka neuroendokrynnego i potwierdzenia tego faktu badaniami immunohistochemicznymi. W leczeniu tych nowotworów należy wykorzystywać nowoczesne techniki zarówno chemioterapii, jak i (w wybranych przypadkach) terapię izotopową znakowanymi analogami somatostatyny.

11. Chan J.K., Loizzi V., Burger R.A. i wsp.: Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma. A multivariate analysis. *Cancer* 2003; 97: 568-574.
12. Chang T.C., Lai C.H., Tseng C.J. i wsp.: Prognostic factors in surgically treated small cell cervical carcinoma followed by adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1998; 83: 712-718.
13. Kos-Kudła B., Zemczak A.: Współczesne metody rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. *Endokrynol. Pol.* 2006; 2: 172-184.