

# Współczesne zasady leczenia nowotworów neuroendokrynnych kobiecych narządów płciowych

## Contemporary management of neuroendocrine neoplasms of the female genital organs

Kuc-Rajca Małgorzata, Dańska-Bidzińska Anna

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Polska

### Streszczenie

*Nowotwory neuroendokrynnne to rzadka i heterogenna grupa chorób, stanowiąca do 2% wszystkich nowotworów z zakresu ginekologii onkologicznej.*

*Najczęściej występują rakowiaki jajnika i raki drobnokomórkowe szyjki macicy. Choroby te klasyfikuje się zgodnie z klasyfikacją FIGO. Rozpoznawane są zwykle dopiero pooperacyjnie, po ocenie badania histopatologicznego. Nowotwory te rzadko są hormonalnie czynne. Charakteryzuje je bardzo duża agresywność. Już na wczesnym etapie choroby może towarzyszyć im zajęcie węzłów chłonnych i przerzuty odległe. Niezależnie od zaawansowania choroby rokowanie jest niepomyślne. Bardzo ważne jest pierwotnie prawidłowe rozpoznanie i szybkie, wielospecjalistyczne, agresywne podejście terapeutyczne celem poprawy kontroli choroby oraz zapobieganiu wznowom, co może przelożyć się na polepszenie wyników odległych leczenia.*

*Oprócz klasycznych metod do leczenia tych nowotworów można wykorzystywać terapię izotopową znakowanymi analogami somatostatyny. Leczenie to powinno być zarezerwowane dla pacjentek z ekspresją receptora somatostatynowego stwierdzaną w badaniu scyntygrafii receptorowej.*

*Większość informacji dotyczących postępowania w guzach neuroendokrynnych pochodzi z prac retrospektywnych obejmujących małe grupy chorych i opisów przypadków. Brak randomizowanych badań uniemożliwia wskazanie najlepszej formy postępowania. Lepsze zrozumienie biologii tych nowotworów, ze szczególnym uwzględnieniem genetyki molekularnej może przyczynić się do poprawy wyników leczenia.*

Słowa kluczowe: **nowotwory neuroendokrynnne / narządy płciowe kobiece /  
/ postępowanie /**

### Adres do korespondencji:

Małgorzata Kuc-Rajca  
Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii  
– Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, Polska  
tel. 22 54 62 295, fax 22 64 84 471  
e-mail: mkuc-rajca@wp.pl

Otrzymano: 15.05.2011  
Zaakceptowano do druku: 16.08.2011

## Abstract

*Neuroendocrine neoplasms are a rare and heterogeneous group of diseases that account for only 2% of all gynecologic malignancies. The most common types are ovarian carcinoid tumor and small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix.*

*The tumors are staged according to FIGO clinical staging system. The diagnosis is usually made retrospectively, after obtaining the results of histopathological evaluation of the primary tumor. They rarely cause syndromes related to hormone overexpression. Neuroendocrine neoplasms are characterized by aggressive behaviour. Even at an early stage there is high incidence of nodal and distant metastases. Survival is poor regardless of stage at diagnosis. The most important is to diagnose the neuroendocrine tumor accurately and treat it in multimodal, aggressive approach to control the disease better and reduce the incidence of recurrences.*

*Apart from typical therapeutic approach, treatment may encompass isotope therapy using radiolabeled somatostatin analogs. This method should be reserved for patients with expression of somatostatin receptors detected by the somatostatin receptor scintigraphy. Data concerning the management of neuroendocrine tumors are based mainly on retrospective studies and clinical case series. Lack of randomized trials makes it impossible to select the best treatment option. Better understanding of the biology of neuroendocrine tumors, especially the molecular genetics, will in the future help to determine the optimal treatment strategies for these tumors.*

Key words: **neuroendocrine tumors / female genital organs / treatment /**

## Wstęp

Guzy neuroendokrynne (*neuroendocrine tumors* - NETs) narządu rodnego żeńskiego to bardzo rzadko występująca grupa chorób, stanowiąca do 2% nowotworów ginekologicznych [1]. Najczęściej dotyczą one szyjki macicy i jajników, rzadziej trzonu macicy, pochwy czy sromu.

Nowotwory te najprawdopodobniej wywodzą się z komórek rozlanego systemu neuroendokrynnego, rozproszonego po całym organizmie człowieka, aczkolwiek coraz częściej wskazuje się na możliwość różnicowania się komórek macierzystych w kierunku neuroendokrynnym [2]. Charakteryzuje je argyrofilia, obecność ziarnistości wydzielniczych, ekspresja markerów neuroendokrynnych oraz wydzielanie amin biogennych i hormonów. Najczęściej lokalizują się w przewodzie pokarmowym (67,5%) oraz drogach oddechowych (25,3%) [3]. Obserwuje się stały wzrost zachorowalności na NETs, co zapewne związane jest z większą świadomością występowania tych chorób oraz z udoskonaleniem technik laboratoryjnych i obrazowych. W ciągu ostatnich 30 lat doszło do 5-krotnego wzrostu częstości występowania guzów neuroendokrynnych. Współczynnik zachorowalności wzrósł z 1,1 do 5,25 na 100.000 populacji w 2004r. [4].

Obecnie w terminologii NETs panuje pewna niespójność. Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego klasyfikowane są zgodnie z najnowszym podziałem WHO na guzy wysoko zróżnicowane i raki wysoko i nisko zróżnicowane, natomiast w NETs płuc czy szyjki macicy utrzymana jest dawna klasyfikacja wyróżniająca rakowiaki typowe i atypowe oraz raki drobnokomórkowe i wielkokomórkowe [5]. Zaawansowanie choroby ustala się stosując klasyfikację Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO).

Dane dotyczące biologii, rokowania czy sposobu leczenia NETs narządu rodnego pochodzą jedynie z prac retrospektywnych obejmujących niewielkie grupy chorych oraz z opisów przypadków. Brak randomizowanych badań utrudnia stworzenie jednolitych wytycznych postępowania.

Spośród tych bardzo rzadkich chorób najczęściej występują rakowiaki jajnika oraz rak drobnokomórkowy szyjki macicy [6]. Z tego względu powyższe nowotwory zostaną najszerzej omówione.

## Guzy neuroendokrynne szyjki macicy

Guzy neuroendokrynne stanowią do 5% nowotworów złośliwych szyjki macicy. Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2003r wyróżnia się rakowiaka typowego i atypowego, raka drobnokomórkowego oraz raka z komórek olbrzymich [7].

## Neuroendokrynnny rak wielkokomórkowy i rakowiak szyjki macicy

Rakowiak atypowy i rak wielkokomórkowy występują bardzo rzadko. Przebiegają bardzo agresywnie i wiążą się z podobnym rokowaniem jak rak drobnokomórkowy szyjki macicy. Szyjka macicy to jedna z najrzadszych lokalizacji rakowiaka. Mimo częstego rozpoznawania we wczesnym stadium wiąże się ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem. 3 lata przeżywa jedynie 12-33% kobiet [8].

## Drobnokomórkowy neuroendokrynnny rak szyjki macicy (*small cell neuroendocrine carcinoma* - SCNEC)

Klasycznie SCNEC występuje w płucach. Pozapłucna lokalizacja występuje rzadko. Najczęściej dotyczy ona szyjki macicy, pęcherza moczowego i prostaty [9]. Rak drobnokomórkowy szyjki macicy obok rakowiaków jajnika jest najczęstszym nowotworem neuroendokrynnym narządu rodnego. Z reguły ma agresywny przebieg i wymaga wielospecjalistycznego podejścia. Rozpoznanie histopatologiczne stawiane jest w oparciu o obraz preparatu barwionego hematoksyliną – eozyną. Dodatkowo immunohistochemicznie ocenia się obecność markerów neuroendokrynnych, takich jak chromogranina, synaptofizyna czy CD56. Barwienia te są dodatnie w około 80% przypadków [10]. Większości przypadków towarzyszy infekcja typem 18 i/lub 16 HPV [11].

NET szyjki macicy wiążą się ze znacznie gorszym rokowaniem niż rak płaskonabłonkowy [12, 13]. Częstsze zajęcie węzłów chłonnych i wczesne przerzutowanie drogą krwionośną wpływa na pogorszenie rokowania oraz wymusza stosowanie leczenia skojarzonego już we wczesnym zaawansowaniu [14]. Do wznowy choroby dochodzi najczęściej w ciągu 35 miesięcy od rozpoznania [13, 15]. Najczęściej są to przerzuty odległe zlokalizowane w płucach, wątrobie, kościach, mózgu i węzłach chłonnych [12]. W kilku pracach podkreślano istotnie wyższą częstość występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, czego później nie potwierdzono [16].

Czyste utkanie neuroendokryne, zajęcie węzłów chłonnych, zajęcie przymacic, dodatni margines chirurgiczny, duża masa guza to czynniki, które prawdopodobnie wiążą się z niekorzystnym rokowaniem [1, 13, 17]. Podobnie stopień zaawansowania wg FIGO jest niezależnym czynnikiem prognostycznym, co widać w 5-letnich przeżyciach (OS): w stopniu IB1 – 55%, w IB2-IIA – 32% oraz IIB-IV – 8.9% [13, 17, 19].

Optymalny schemat leczenia SCNEC nie został określony. Dominują dwa kierunki postępowania. Z jednej strony, biorąc pod uwagę podobieństwo morfologiczne i kliniczne drobnokomórkowego raka szyjki macicy i drobnokomórkowego raka płuca próbuje się implementować do leczenia zasady postępowania opracowane dla neuroendokrynych nowotworów płuc [19]. Z drugiej jednak strony NETs leczy się tak jak raka płaskonabłonkowego szyjki macicy. Trudno ustalić, który ze sposobów jest bardziej właściwy. Leczenie operacyjne to ważny element skojarzonego postępowania, szczególnie we wczesnym stadium, jednak ze względu na niski odsetek przeżyć 5-letnich (14%) nie jest wystarczającym leczeniem [12, 13, 16, 20, 21]. W stadium IB-IIA należy rozważać pierwotne leczenie operacyjne z uzupełniającą chemioterapią i/lub radioterapią lub radiochemioterapią jednoczasową.

W pracy Cohena i wsp. przeanalizowano metody leczenia i przeżycia 188 pacjentek z SCNEC szyjki macicy [18]. Po raz pierwszy pokazano, iż we wczesnym stadium zaawansowania wykonanie radykalnej histerektomii wiązało się z poprawą 5 letnich przeżyć. Biorąc pod uwagę wczesną tendencję do rozsięgu zastosowanie chemioterapii uzupełniającej wydaje się mieć zasadniczą rolę, ale w tym badaniu wiązało się tylko z trendem w kierunku poprawy wyników leczenia, być może z powodu niewystarczającej liczby chorych (5 letnie OS: 47,3% vs 38,7%) [17, 18].

Również w pracy Zivanovica i wsp. wykazano korzyść z zastosowania chemioterapii jako elementu pierwotnego leczenia. 3-letnie okresy wolne od nawrotu choroby (PFS) u pacjentek bez chemioterapii wynosiły 0%, a z zastosowaną chemioterapią 63%, 3 letnie przeżycia wynosiły odpowiednio 20% i 83% [22]. Dane dotyczące roli chemioradioterapii są sprzeczne. W jednej z prac radiochemioterapia adjuwantowa nie poprawiła wyników leczenia (5 letnie OS: 52,5% vs 45,5%), podczas gdy w innych chemioterapia niezależnie, czy zastosowana jako leczenie pierwotne, adjuwantowe, czy właśnie jednoczasowe z radioterapią przynosiła korzyść (3-letnie OS: 17,8% vs 12%) [17, 18, 21, 22]. Zgodność panuje, co do tego, iż chemioterapia wydaje się być niezbędnym elementem leczenia, niezależnie od stadium choroby, dołączona na każdym etapie terapii poprawia wyniki leczenia [22].

W kilku pracach analizowano skuteczność jednoczasowej radiochemioterapii w chorobie miejscowo zaawansowanej w zależności od stosowanych cytostatyków. Najczęściej schematy zawierały leki aktywne w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca. W największym opracowaniu opublikowanym przez Hoskinsa i wsp. oceniono poddano schemat leczenia oparty na skojarzonej radiochemioterapii z zastosowaniem cisplatyny i wepezidu, przy czym w jednym z protokołów dodano jeszcze paklitaksel i karboplatinę [19]. Osiągnięte wyniki były lepsze niż przy zastosowaniu innych metod leczenia. Wskaźniki 3-letnich PFS i 3-letnich OS wynosiły 55%. Niezależnie od rodzaju chemioterapii nadal najczęstszą przyczyną niepowodzeń są przerzuty odległe. W pracy Chan i wsp. oceniono natomiast skuteczność sekwencyjnej radiochemioterapii. Zastosowanie vinkrystyny, doksorubicyny i cyklofosfamidu/ etopozydu i cisplatyny (VAC/PE) wiązało się ze znacznie lepszymi odpowiedziami niż schemat z cisplatyną, bleomycyną i vinblastyną (PVB) [14].

Obecnie nie ma jednolitych wytycznych postępowania w neuroendokrynych nowotworach szyjki macicy.

Należy pamiętać, iż w NET nawet wczesne zaawansowanie związane jest ze złym rokowaniem a u większości chorych dojdzie do nawrotu choroby, głównie w postaci przerzutów odległych. Postępowanie opiera się na leczeniu chirurgicznym, chemioterapii i radioterapii lub ich kombinacji. Wydaje się, że radioterapia mimo możliwości kontroli miejscowej nie poprawia rokowania ze względu na brak wpływu na odległe ogniska choroby [17, 20]. W przypadku dużego zaawansowania miejscowego, podobnie jak w innych nowotworach próbowano stosować chemioterapię neoadjuwantową z następowym zabiegiem operacyjnym jednak nie przyniosło to oczekiwanych korzyści [17]. W IV stopniu zaawansowania najczęściej stosowano paliatywną chemioterapię. Optymalny schemat chemioterapii nie jest określony. Ze względu na podobieństwo do raka drobnokomórkowego płuca najczęściej stosowano cisplatynę i etoposid.

Trwają badania nad nowymi, molekularnymi celami terapeutycznymi. Ponieważ w większości przypadków SCNEC dochodzi do nadekspresji śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF), obiecującymi lekami są inhibitory angiogenezy. Aktualnie toczy się badanie II fazy z zastosowaniem bevacizumabu i paklitakselu w drobnokomórkowym raku szyjki macicy [23].

## Guzy neuroendokryne trzonu macicy

NETs w trzonie macicy występują wyjątkowo rzadko [24]. Opierając się na przeglądzie literatury opisano 6 przypadków raka wielkokomórkowego oraz ponad 50 przypadków raka drobnokomórkowego [25]. Średni wiek zachorowania to 60 lat. Pierwszym objawem najczęściej było krwawienie z dróg rodnych. W przeciwieństwie do raka endometrialnego większość przypadków rozpoznawana była w zaawansowanym stadium [8, 25]. Opisywano występowanie przerzutów do pochwy, przydatków, węzłów chłonnych, kości, płuc i mózgu [24]. Rokowanie jest złe. Mimo stosowania wielospecjalistycznego leczenia u większości pacjentek dojdzie do wznowy w ciągu 2 lat [1].

Jedynie przypadki, kiedy osiągnięto długoletnie przeżycia dotyczyły kobiet we wczesnym stopniu zaawansowania choroby (Ib, Ic, jedna pacjentka w IIIc), leczonych operacyjnie z następową radioterapią i chemioterapią opartą na platynie [24, 25].

## Guzy neuroendokrynne jajnika

Guzy neuroendokrynne jajnika występują bardzo rzadko, stanowiąc około 0,52-1,7% NETs ogółem [26]. Wśród pierwotnych guzów neuroendokrynnych jajnika wyróżnia się rakowiaki, raka wielkokomórkowego i raka drobnokomórkowego o typie hiperkalcemicznym i płucnym.

### Rakowiaki

Pierwotne rakowiaki stanowią około 0,1% nowotworów jajnika oraz 0,3% wszystkich rakowiaków [27]. Jajnik to jedna z częstszych lokalizacji poza przewodem pokarmowym. Najczęściej rakowiak jest jednym z elementów potworniaka dojrzalego.

Pierwotne rakowiaki jajnika w zależności od budowy histologicznej dzieli się na 4 typy: wyspowy, beleczkowy, śluzowy i wole. Typ śluzowy wiąże się z gorszym rokowaniem. Rakowiaki zwykle rozpoznawane są w 5 dekadzie życia [28]. Najczęściej ograniczone są do jednego jajnika i mogą osiągać duże rozmiary [27]. Pierwszym objawem najczęściej jest ból brzucha. Czasami w wyniku nadprodukcji peptydu YY dochodzi do zahamowania perystaltyki jelit, zaparć i bolesnego oddawania stolca [29]. W przypadku pierwotnego rakowiaka jajnika zespół rakowiaka występuje w około 30% przypadków i najczęściej towarzyszy typowi wyspowemu [28].

W ponad połowie przypadków rakowiaki rozpoznawane są we wczesnym stadium. Rokowanie wtedy jest bardzo dobre a przeżycia 5-letnie wynoszą ponad 90% [30]. W przypadkach bardziej zaawansowanych przeżycia są już znacznie gorsze, a 5 lat żyje tylko 33% chorych [3].

Niezmiernie istotne jest odróżnienie zmian pierwotnych od przerzutów rakowiaka z innych narządów, ponieważ zmienia to radykalnie rokowanie chorych.

### Rak drobnokomórkowy i wielkokomórkowy jajnika

Nisko zróżnicowane raki typu drobnokomórkowego rozpoznawane są najczęściej w zaawansowanym stadium [31]. Może towarzyszyć im komponenta raka nabłonkowego endometrioidalnego lub śluzowego [31].

**Rak drobnokomórkowy o typie hiperkalcemicznym** występuje głównie u młodych kobiet, najczęściej dotyczy jednego jajnika i w ponad połowie przypadków rozpoznawany jest w stadium rozsiewu. W 75 % występuje hiperkalcemia, jednak tylko u 2,5% chorych jest objawowa. Rokowanie jest bardzo złe. Przeżycia 5-letnie wynoszą około 10%, w stopniu Ia około 33 % kobiet ma szansę dłuższego przeżycia wolnego od nawrotu choroby, podczas gdy w stopniu Ic już tylko 10% [32].

**Rak drobnokomórkowy o typie płucnym** dotyczy głównie dojrzałych kobiet, najczęściej występuje obustronnie i najczęściej rozpoznawany jest w zaawansowanym stadium. Opisano pojedyncze przypadki guzów hormonalnie czynnych, manifestujących się zespołem rakowiaka, zespołem Cushinga i zespołem nieadekwatnego wydzielania wazopresyny. Rokowanie jest złe [6, 33].

**Rak wielkokomórkowy** to nowotwór bardzo rzadki. Do tej pory opisano tylko około 25 przypadków. Najczęściej współistnieje z nowotworami nabłonkowymi jajnika lub z potworniakami.

Zawsze należy różnicować go z przerzutem z innego narządu, na co może wskazywać zajęcie obu jajników, wielogniskowość i zajęcie naczyń [33].

Nowotwory neuroendokrynne jajnika charakteryzują się złym rokowaniem. Średni czas przeżycia w rakach drobnokomórkowych wynosi 11,2-14,5 miesiąca.

Zgodnie z polskimi rekomendacjami podstawą leczenia dla wszystkich nowotworów neuroendokrynnych jajnika jest zabieg operacyjny polegający na usunięciu macicy z przydatkami i siecią większą. W przypadku rakowiaków typowych zakres operacji można ograniczyć do jednostronnego usunięcia przydatków z guzem. W przypadku raka drobnokomórkowego i wielkokomórkowego ze względu na niepomyślne rokowanie pooperacyjna uzupełniająca chemioterapia wskazana jest w każdym stopniu zaawansowania. W postaciach złośliwych rakowiaka zaleca się leczenie operacyjne z następującą radiochemioterapią. Schematy chemioterapii powinny być oparte na związkach platyny i etopozydzie [28].

## Wnioski

Nowotwory neuroendokrynne narządu rodowego to bardzo rzadko występująca grupa chorób, najczęściej rozpoznawane są pooperacyjnie, po ocenie badania histopatologicznego.

Rokowanie zależy głównie od typu histopatologicznego i stopnia zaawansowania w momencie rozpoznania. W przypadku zmian ograniczonych i dobrze zróżnicowanych rokowanie jest pomyślne, natomiast znacznie pogarsza się, gdy zmiany są zaawansowane i guz jest nisko zróżnicowany z wysokim wskaźnikiem proliferacji. Najczęściej podstawą leczenia niezależnie od lokalizacji jest zabieg operacyjny. Korzyść z zastosowania leczenia uzupełniającego w postaci chemioterapii czy radioterapii nie została w pełni ustalona. Leczenie postaci zaawansowanych jest zindywidualizowane, często skojarzone.

Lepsze poznanie biologii tych nowotworów, właściwa klasyfikacja i badania molekularne być może w przyszłości wpłyną na poprawę rokowania.

## Piśmiennictwo

1. Crowder S, Tuller E. Small cell carcinoma of the female genital tract. *Semin Oncol.* 2007, 34, 57-63.
2. Pearse A. The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept: related 'endocrine' peptides in brain, intestine, pituitary, placenta and anuran cutaneous glands. *Med Biol.* 1977, 55, 115-125.
3. Modlin I, Lye K, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003, 97, 934-959.
4. Yao J, Hassan M, Phan A, [et al.]. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008, 26, 3063-3072.
5. Solcia E, Kloppel G, Sobin L, [et al.]. Histologic typing of endocrine tumours. WHO International Histological Classification of Tumours. Heidelberg: Springer Verlag, 2000.
6. Eichhorn J, Young R. Neuroendocrine tumors of the genital tract. *Am J Clin Pathol.* 2001, 115, 94-112.
7. Tavassoli E, Deville P. Pathology and Genetics. Of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization classification of tumors. Lyon: IARC Press, 2003.
8. Silva E, Kott M, Ordonez N. Endocrine carcinoma intermediate cell type of the uterine cervix. *Cancer.* 1984, 54, 1705-1713.
9. Walenkamp A, Sonke G, Sleijfer D. Clinical and therapeutic aspects of extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2009, 35, 228-236.

## Współczesne zasady leczenia nowotworów neuroendokrynych kobiecych narządów płciowych.

10. Sevin B, Method M, Nadji M, [et al.]. Efficacy of radical hysterectomy as treatment for patients with small cell carcinoma of the cervix. *Cancer*. 1996, 77, 1489-1493.
11. Stoler M, Mills S, Gersell D, Walker A. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. A human papillomavirus type 18-associated cancer. *Am J Surg Pathol*. 1991, 15, 28-32.
12. Lee S, Nam J, Kim D, [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, 411-416.
13. Viswanathan A, Deavers M, Jhingran A, [et al.]. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol*. 2004, 93, 27-33.
14. McCusker M, Cote T, Clegg L, Tavassoli F. Endocrine tumors of the uterine cervix: Incidence, demographics, and survival with comparison to squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2003, 88, 333-339.
15. Chang T, Lai C, Tseng C, [et al.]. Prognostic factors in surgically treated small cell cervical carcinoma followed by adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 1998, 83, 712-718.
16. Perrin L, Ward B. Small cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 1995, 5, 200-203.
17. Lee J, Lee K, Nam J, [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, 321-326.
18. Cohen J, Kapp D, Shin J, [et al.]. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2010, 203, 347.
19. Hoskins P, Swenerton K, Pike J, [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, 3495-3501.
20. Chan J, Loizzi V, Burger R, [et al.]. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer*. 2003, 97, 568-574.
21. Sheets E, Berman M, Hrontas C, [et al.]. Surgically treated, early-stage neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1988, 71, 10-14.
22. Zivanovic O, Leitao M, Park K, [et al.]. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2009, 112, 590-593.
23. Manchana T, Ittiwut C, Mutirangura A, Kavanagh J. Targeted therapies for rare gynaecological cancers. *Lancet Oncol*. 2010, 11, 685-693.
24. Huntsman D, Clement P, Gilks C, Scully R. Small-cell carcinoma of the endometrium. A clinicopathological study of sixteen cases. *Am J Surg Pathol*. 1994, 18, 364-375.
25. Katahira A, Akahira J, Niikura H, [et al.]. Small cell carcinoma of the endometrium: Report of three cases and literature review. *Int J Gynecol Cancer*. 2004, 14, 1018-1023.
26. Soga J, Osaka M, Yakuwa Y. Carcinoids of the ovary: an analysis of 329 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2000, 19, 271-280.
27. Talerman A. Germ cell tumor of the ovary. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Ed. Kurman R. New York: Springer-Verlag, 1993, 886-893.
28. Szawłowski A, Bidziński M, Smiertka W, [i wsp.]. Rekomendacje diagnostyki i leczenia guzów neuroendokrynych jajnika. *Nowotwory*. 2010, 60, 351-354.
29. Shigeta H, Taga M, Kurogi K, [et al.]. Ovarian stromal carcinoid with severe constipation: immunohistochemical and mRNA analyses of peptide YY. *Hum Pathol*. 1999, 30, 242-246.
30. Soga J. Carcinoids and their variant endocrinomas. An analysis of 11842 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003, 22, 517-530.
31. Eichhorn J, Young R, Scully R. Primary ovarian small cell carcinoma of pulmonary type: A clinicopathologic, immunohistologic, and flow cytometric analysis of 11 cases. *Am J Surg Pathol*. 1992, 16, 926-993.
32. Young R, Oliva E, Scully R. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol*. 1994, 18, 1102-1116.
33. Dunder P, Fischerova D, Povysil C, Cibula D. Primary pure large-cell neuroendocrine carcinoma of the ovary. *Pathol Res Pract*. 2008, 204, 133-137.