

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.15.024
网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190627.1012.008.html(2019-06-27)

27 例 I B~ II A 期宫颈小细胞神经内分泌癌临床病理及预后分析*

乔志强,安云婷
(江西省妇幼保健院肿瘤科,南昌 330006)

[摘要] **目的** 分析接受综合治疗的 I B~ II A 期宫颈小细胞神经内分泌癌(SCNEC)患者的临床病理特征及预后,为合理治疗及预后判断提供依据。**方法** 选取 2005 年 6 月至 2013 年 6 月在该院确诊并接受综合治疗的 27 例 SCNEC 患者,其中 I B1 期 14 例, I B2 期 10 例, II A1 期 2 例, II A2 期 1 例,所有患者均行宫颈癌根治手术联合辅助放化疗,随访至 2018 年 8 月或患者死亡,记录其生存、复发及并发症情况。回顾性分析患者的年龄、病理特点、临床分期、肿瘤大小、治疗及生存率等资料。**结果** 所有患者均随访 5 年以上,其中 3 例患者随访 5 年后失访。10 例患者死亡,生存时间为 1~63 个月,中位生存时间为 20 个月;死因均为肿瘤转移,其中肺转移 5 例,全身转移 3 例,颈部淋巴结转移 1 例,骨转移 1 例。17 例患者生存,生存时间为 61~139 个月,中位生存时间为 75 个月,5 年生存率为 62.9%。**结论** SCNEC 恶性程度高、预后差、生存率低,但早期患者手术联合放化疗效果较满意。

[关键词] 宫颈肿瘤;小细胞神经内分泌癌;病理学;预后
[中图法分类号] R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)15-2611-03

Analysis of clinical pathology and prognosis of 27 patients with stage I B— II A
small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix*

QIAO Zhiqiang ,AN Yunting
(Department of Oncology ,Jiangxi Maternal and Child Health
Hospital ,Nanchang ,Jiangxi 330006 ,China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinicopathological characteristics and prognosis of patients with stage I B— II A cervical small cell neuroendocrine carcinoma (SCNEC) receiving comprehensive treatment,so as to provide references for reasonable treatment and prognosis judgement. **Methods** A total of 27 cases of patients who were diagnosed with SCNEC and received comprehensive treatment in this hospital from June 2005 to June 2013 were selected,including 14 cases with stage I B1,10 cases with stage I B2,2 cases with stage II A1 and 1 case with stage II A2. All patients underwent radical operation plus adjuvant radiotherapy and chemotherapy,followed up until August 2018 or died,and their survival,recurrence and complications were recorded. The age,pathological characteristics,clinical stage,tumor size,treatment and survival rate of the patients were analyzed retrospectively. **Results** All patients were followed up for more than 5 years,and 3 of them were lost after 5 years follow-up. Ten patients died,the survival time was 1—63 months,and the median survival time was 20 months. The cause of death was tumor metastasis,including 5 cases of lung metastasis,3 cases of systemic metastasis,1 case of cervical lymph node metastasis and 1 case of bone metastasis. A total of 17 patients survived,the survival time was 61—139 months,the median survival time was 75 months,and the 5-year survival rate was 62.9%. **Conclusion** SCNEC has a high-grade malignancy,poor prognosis and low survival rate,but the effect of operation plus radiotherapy and chemotherapy in early stage is satisfactory.

[Key words] uterine cervical neoplasms;small cell neuroendocrine carcinoma;pathology;prognosis

宫颈小细胞神经内分泌癌(small cell neuroendocrine cervical carcinoma,SCNEC)是一种罕见而独特的原发于宫颈的神经内分泌性肿瘤,是最具侵袭性的妇科恶性肿瘤之一,占宫颈恶性肿瘤的1%~2%^[1-3]。与普通的宫颈癌比较,SCNEC 具有更高的恶性程度与侵袭性,早期即容易发生远处转移,预后极差^[4-5]。由于此类肿瘤极其罕见,缺乏大样本的前瞻性研究,SCNEC 组织学上与小细胞肺癌相似,临床上,其预后远差于最常见的宫颈鳞癌及腺癌^[6-8]。目前,国内外尚未见该病的规范化治疗标准,治疗方案及病情预后等因

* 基金项目:江西省科技厅社会发展领域研究项目(20152ACG70016)。 作者简介:乔志强(1977—),副主任医师,硕士,主要从事妇科肿瘤方面的研究。

素仍存在较大的争议。本研究对江西省妇幼保健院 2005 年 6 月至 2013 年 6 月收治的 27 例 IB~IIA 期 SC-NEC 患者进行分析,旨在探讨其治疗及预后的影响因素,以期临床提供更多的参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2005 年 6 月至 2013 年 6 经本院病理确诊并接受手术治疗的 27 例 SCNEC 患者作为研究对象,患者确诊时年龄 31~63 岁,中位年龄 39 岁,其中小于 35 岁 4 例,35~<41 岁 9 例,41~<46 岁 8 例,46~50 岁 3 例,>50 岁 3 例;临床分期采用 2009 年版国际妇产科联盟(FIGO)分期标准,其中 I B1 期 14 例, I B2 期 10 例, II A1 期 2 例, II A2 期 1 例;宫颈局部肿瘤直径大于 4 cm 者 14 例,≤4 cm 者 13 例;病理类型:单一小细胞神经内分泌癌 16 例,合并其他类型者 11 例(40.7%),其中 5 例合并鳞癌,5 例合并腺癌,1 例合并腺鳞癌。纳入标准:(1)所有患者接受治疗前均经本院病理确诊为 SCNEC;(2)临床分期、盆腔检查均经 3 位以上有经验的妇科肿瘤专业医师检查确定;(3)治疗前均未接受任何干预性治疗,且初始治疗及后续治疗均在同一机构完成;(4)纳入研究的患者治疗模式均为手术联合放化疗,且按计划完成全部治疗;(5)全部患者术后病理检查均在同一医院完成;(6)建立了完整的病历档案,并持续随访,具备完整的住院及门诊复查病历资料。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 全部研究对象均采用手术联合放化疗的治疗模式,手术均采用腹式宫颈癌根治术。术后所有患者均接受以铂类为主的化疗,主要化疗方案为 TC 方案(多西紫杉醇+顺铂/卡铂)或 PE 方案(顺铂+依托泊苷)。

1.2.2 手术方式 全部患者行广泛性子宫切除±双附件切除+盆腔和(或)腹主动脉旁淋巴结清扫术。

1.2.3 放化疗方法 术后均补充全盆腔体外照射放疗。体外照射剂量:全盆腔照射肿瘤剂量 45 Gy;放疗频率及强度:每周 5 次,每次 1.8 Gy。放射源为¹⁹²Ir。放疗期间均给予铂类为基础的同步化疗。化疗方案:11 例采用 TC 方案,16 例采用 PE 方案。同步放化疗期间给予周化疗,累计均完成 6 个疗程化疗(每次化疗周期为 3 周)。

1.2.4 随访观察 存活患者随访截止时间均为 2018 年 8 月,死亡患者随访至患者死亡时间,对每例死亡患者均进行死因随访。随访方式采用电话随访或门诊复查随访。

2 结 果

2.1 患者生存状况 全部患者均随访 5 年以上,27 例患者中,3 例随访 5 年以上后失访。死亡患者 10 例,生存时间 1~63 个月,中位生存时间为 20 个月。10 例死亡患者死因均为肿瘤转移,其中 5 例肺转移,3 例全身转移,1 例颈部淋巴结转移,1 例骨转移。17 例生存患者的生存时间为 61~139 个月,中位生存时间

为 75 个月。患者 5 年生存率为 62.9%(17/27)。

2.2 患者标志物检测情况 纳入研究的所有患者术后均采用免疫组织化学法对小细胞神经内分泌癌的标志物进行检查,包括神经元特异烯醇化酶(NSE)、嗜铬粒素 A(CgA)、突触素(Syn)。结果显示:NSE、CgA、Syn 的阳性率分别为 96.3%(26/27)、81.5%(22/27)、85.2%(23/27),见表 1。

表 1 27 例 SCNEC 患者病理免疫组织化学检测结果(n=27)					
标志物	强度			阳性数(n)	阳性率(%)
	+++	++	+		
Syn	8	9	6	23	85.2
CgA	4	5	13	22	81.5
NSE	3	7	16	26	96.3

2.3 术后组织病理检查结果 27 例患者术后病理结果显示,16 例存在危险因素;其中淋巴血管间隙受侵 15 例(55.6%);淋巴结转移阳性 11 例(40.7%),均为盆腔淋巴结转移,无一例腹主动脉旁淋巴结转移;浸润宫颈间质内 1/3 者 11 例(40.7%),浸润宫颈间质中 1/3 者 6 例(22.2%),浸润宫颈外 1/3 者 10 例(37.0%);无切缘阳性(阴道切缘)患者;无宫旁切缘阳性患者。多数患者同时存在 2 个或 3 个危险因素。

3 讨 论

以往 SCNEC 的研究多以个案报道为主,且其命名较为混乱。2014 年第 4 版世界卫生组织(WHO)女性生殖器官肿瘤组织学分类将宫颈神经内分泌肿瘤分为低级别神经内分泌肿瘤(包括类癌及非典型类癌)、高级别神经内分泌肿瘤(包括小细胞神经内分泌癌、大细胞神经内分泌癌),使宫颈神经内分泌肿瘤有了明确的归类 and 描述,其中以 SCNEC 最为常见。

I~II 期 SCNEC 术后补充治疗的意义存在较大争议,一些研究结果认为术后补充放疗患者并未受益^[9-11],但也有研究证实术后辅助化疗可以改善患者的生存率^[12-13]。本研究中,所有患者术后均接受辅助放化疗。总的 5 年生存率达 62.9%,较以往文献报道略高^[2-3,5]。提示此类患者手术后辅助放化疗可以改善其生存率。

由于 SCNEC 较为罕见,很难做到大样本的前瞻性研究,其预后因素及标准治疗尚存在争议。SCNEC 形态酷似小细胞肺癌,因恶性程度高、进展快、复发率高,且早期即可有淋巴结转移及血行播散,预后差^[14-15]。因此,日益受到重视。但由于其发病率较低,迄今尚无前瞻性病例对照研究。回顾性分析显示,术后辅助放化疗能明显改善早期患者的预后。大量研究表明,FIGO 分期是决定预后的重要因素。部分学者认为,化疗作为手术后的辅助治疗对控制复发转移有益处,化疗方案主要推荐 PE 方案或铂类为基础的化疗^[16-17]。本研究结果支持上述观点,27 例接受

宫颈癌根治术联合术后辅助放化疗的患者 5 年生存率高达 62.9%。而以往相关研究报道,Ⅰ~Ⅱ期 SC-NEC 患者 5 年生存率为 31.6%~62.6%^[18]。因此,对于早期 SCNEC 患者如果接受规范的宫颈癌根治术,术后辅助系统的放化疗,可以明显改善此类患者的总生存率。

本研究结果显示,27 例接受宫颈癌根治术的 SC-NEC 患者术后病理检测,11 例发生盆腔淋巴结转移,14 例行腹主动脉淋巴结活检均为阴性,表明此类患者接受治疗时尚未发生远处转移。但是,治疗后随访中死亡原因分析发现,即使早期无远处转移的 SCNEC 患者治疗后绝大部分的死因仍为远处转移,提示不可忽视此类患者术后补充放化疗的作用,特别是术后化疗。关于化疗方案笔者认为仍应以经典的 PE 方案为主。

SCNEC 通常合并其他病理类型,本研究 27 例患者中 11 例合并其他病理类型,占 40.7%,目前尚无研究证实单一类型与混合型是否与患者的生存率及预后存在相关性。本研究样本量小,尚不足以说明二者之间是否存在相关性,需要大样本的多中心研究进一步分析。

NSE、CgA 及 Syn 是 SCNEC 的特异性神经内分泌标志物。90% 以上的 SCNEC 至少表达 1 种神经内分泌标志物,约 50% 的患者 NSE、CgA、Cyn 3 种标志物均阳性。本研究患者 NSE、CgA、Syn 的阳性率分别为 96.3%、81.5%、85.2%。关于各种肿瘤标志物的表达强度与 SCNEC 患者的生存率及预后的关系有待更大样本的进一步研究。

参考文献

- [1] MARGOLIS B, TERGAS A I, CHEN LING, et al. Natural history and outcome of neuroendocrine carcinoma of the cervix[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(2): 247-254.
- [2] LEE S W, NAM J H, KIM D Y, et al. Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix; a retrospective matched case-control study[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(3): 411-416.
- [3] INTARAPHET S, KASATPIBAL N, SIRIAUNKGUL S, et al. Prognostic factors for small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix; an institutional experience[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(2): 272-279.
- [4] COHEN J G, KAPP D S, SHIN J Y, et al. Small cell carcinoma of the cervix; treatment and survival outcomes of 188 patients [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(4): 347. e1-347. e6.
- [5] WANG K L, CHANG T C, JUNG S M, et al. Primary treatment and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix; a Taiwanese Gynecologic Oncology Group study[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(10): 1484-1494.
- [6] KUJI S, HIRASHIMA Y, NAKAYAMA H, et al. Diagnosis, clinicopathologic features, treatment, and prognosis of small cell carcinoma of the uterine cervix; Kansai Clinical Oncology Group/Intergroup study in Japan[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(3): 522-527.
- [7] VISWANATHAN A N, DEEVERS M T, JHINGRAN A, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix; outcome and patterns of recurrence[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 93(1): 27-33.
- [8] YAMAGAMI W, AOKI D. Annual report of the Committee on Gynecologic Oncology, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(2): 167-177.
- [9] LEE J M, LEE K B, NAM J H, et al. Prognostic factors in FIGO stage IB-IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically; results of a multicenter retrospective Korean study[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(2): 321-326.
- [10] CHAN J K, LOIZZI V, BURGER R A, et al. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma; a multivariate analysis[J]. *Cancer*, 2003, 97(3): 568-574.
- [11] NAGAO S, MIWA M, MAEDA N, et al. Clinical features of neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix; a single-institution retrospective review [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(7): 1300-1305.
- [12] ZIVANOVIC O, LEITAO M M, PARK K J, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix; analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(3): 590-593.
- [13] LEE S W, LIM K T, BAE D S, et al. A multicenter study of the importance of systemic chemotherapy for patients with small-cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2015, 79(3): 172-178.
- [14] GADDUCCI A, CARINELLI S, ALETTI G. Neuroendocrine tumors of the uterine cervix; A therapeutic challenge for gynecologic oncologists[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(3): 637-646.
- [15] MCCUSKER M E, COTÉ T R, CLEGG L X, et al. Endocrine tumors of the uterine cervix; incidence, demographics, and survival with comparison to squamous cell carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 88(3): 333-339.
- [16] TIAN W J, ZHANG M Q, SHUI R H. Prognostic factors and treatment comparison in early-stage small cell carcinoma of the uterine cervix[J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(1): 125-130.
- [17] COHEN J G, CHAN J K, KAPP D S. The management of small-cell carcinomas of the gynecologic tract[J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24(5): 572-579.
- [18] PEI X, XIANG L, YE S, et al. Cycles of cisplatin and etoposide affect treatment outcomes in patients with FIGO stage I — II small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(3): 589-596.