

# 宫颈小细胞癌1例临床报告

张韶琼, 周知, 金松\*

**摘要** 宫颈小细胞癌是一种罕见的原发性恶性肿瘤, 约占宫颈浸润癌的0.8%~2%, 早期即可发生盆腔淋巴结转移及血行播散, 患者死亡率高, 预后极差, 是最具侵袭性的妇科恶性肿瘤之一。然而迄今为止, 该病的发病机制、病理表现、诊断标准、治疗方案等尚待明确和统一。

**关键词** 宫颈小细胞癌; 神经内分泌癌; 临床特征

中图分类号: R737.33 文献标识码: B 文章编号: 1009-9727(2012)7-897-02

Clinical analysis of a case with small cell carcinoma of cervix (with literature review). ZHANG Ying-qiong, ZHOU Zhi, JIN Song. (Department of Gynecology and Obstetrics of Affiliated Hospital of Hainan Medical college, Haikou 570102, Hainan, P. R. China)

**Abstract:** Small cell carcinoma of cervix is a rare primary malignant tumor accounted for about 0.8%~2% of cervical cancer and lymph node metastasis would occur at early stage with blood dissemination. The mortality rate of small cell carcinoma of cervix is usually high with unfavorable prognosis to be one of the most invasive malignant obstetrical carcinoma. Up to date the pathogenesis, pathological manifestations, diagnostic criteria and therapeutic regimens need to be expounded and unified.

**Key words:** Small cell carcinoma of cervix; Neuroendocrine carcinoma; Clinical characteristic

宫颈小细胞癌(Small cell carcinoma of cervix, SCCC)是罕见的原发性恶性肿瘤, 约占宫颈浸润癌的0.8%~2%<sup>[1]</sup>, Wentz和Reagan在1958年首次对该类型的肿瘤进行了报道<sup>[2]</sup>。现回顾性分析我院1例SCCC病例并结合相关文献, 探讨其临床病理特征、诊断、治疗和预后, 以期提高对该病的认识。

## 1 病例资料

患者44岁, 因接触性阴道出血2月余, 于2007年10月25日入院, 入院前于外院宫颈病理活检提示CIN I~II级。查体: 生命体征正常, 心肺正常, 肝脾未及, 妇科检查: 宫颈II~III度糜烂样外观, 可见多个纳氏囊肿, 宫颈肥大, 质硬, 宫体后位, 活动度可, 无压痛, 各穹窿无明显变浅。三合诊: 双侧宫旁弹性好, 无增厚, 指套无血染。B超示: 宫颈前后径约43mm, 宫颈壁内见多个不规则低回声结节, 大者约10mm×11mm, 后方回声衰减, CDFI显示结节周边及内部可见较多短杆状彩流。宫颈病理活检示: 低分化浸润性鳞状细胞癌。入院前外院宫颈病理活检切片经本院病理科会诊, 镜下见局部鳞状上皮异型增生, 见不规则癌巢浸润, 癌细胞体积小, 大小较一致, 免疫组化示: CK(+), SYN(++), CGA(++), VIN(+)散在, AC-TIN(阴性)。病理诊断: 宫颈小细胞神经内分泌癌, 临床诊断: 宫颈神经内分泌性小细胞癌IA期。治疗: 患者于2007年11月2日在全麻下行广泛全子宫切除+双侧附件切除+双骨盆漏斗韧带高位结扎+盆腔淋巴结清扫术, 术中见双侧闭孔及左侧髂外淋巴结增大

如黄豆大小, 术毕剖视子宫, 见宫颈前后唇有多个肿大结节, 质硬, 最大的直径2cm, 最小的约0.5cm, 上极达宫颈管内口, 术后病理回报: 宫颈神经内分泌癌, 浸及穹窿, 阴道残端未见癌, 双卵巢输卵管未见明显病变, 增生改变子宫内膜, 双闭孔髂总、髂内外、腹股沟淋巴结未见癌(0/13)。免疫组化示: CK(+++), SYN(+++), CGA(+++), VIN(+), CD99(-)。HPV共28型(-)。术后2周开始予PE方案化疗, 间隔4周1次, 患者累积接受顺铂480mg, VP-16 2000mg。第4次化疗期间出现骨髓抑制较重, 予重组粒细胞刺激因子(G-CSF)等升白细胞治疗, 之后因全身状态较差, 患者拒绝继续治疗, 于2009年10月3日死亡, 生存时间23个月。

## 2 讨论

2.1 临床特征 SCCC临床少见, 发病年龄多在42~45岁。SCCC可单发于宫颈, 也可与鳞癌或腺癌并发。与其它常见类型的宫颈癌相比, SCCC患者的年龄、妊娠次数(平均4.8次)、种族、社会经济状况、体重、肿瘤大小、生长方式、间质浸润深度及临床分期等均无显著性差异, 故容易被误诊为分化程度差的鳞癌或腺癌<sup>[3]</sup>。SCCC主要症状为不规则阴道流血、排液或月经间期出血, 少数病例伴有激素分泌异常, 甚至导致Cushing综合征, 但本例经实验室检查排除激素分泌异常的情况。

2.2 生物学行为 SCCC的恶性程度极高, 一般不浸润宫颈的表面上皮, 而是弥漫性浸润间质。70%~

作者单位: 海南医学院附属医院, 海南海口570100

作者简介: 张韶琼(1971~), 女, 海口人, 本科, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤。

\*通讯作者 E-mail: hyfyfck@yahoo.com.cn。

80%患者就诊时为Ⅰ期或Ⅱ期,Ⅳ期患者约占10%,容易出现盆腔淋巴结转移、血行扩散及远处转移。研究表明,病灶远处转移是导致患者死亡的主要原因。远处转移多见于骨、脑、肺、肝、膀胱、尿道等<sup>[1]</sup>。癌灶直径>2 cm的患者淋巴结转移率为67%,Ⅰ期患者67%术后复发;而<2 cm者淋巴结转移率为57%,复发率为37%,差异均有显著性<sup>[3]</sup>。一项40例病例资料显示,肿瘤复发均发生于诊断后26.8个月内,所有复发患者均于诊断后33.6个月内死亡。可见,SCCC淋巴、血管转移发生早,复发率及死亡率高,表现出高侵袭性的生物学特性。

**2.3 病理学特征** 瘤细胞形态与其他部位小细胞神经内分泌癌相似,细胞呈雀麦形,体积小,但较淋巴细胞大。胞浆稀少,境界不清,核浓染,染色质呈细颗粒状,无核仁或核仁不清晰,常见大量有丝分裂相及广泛坏死。癌细胞以弥散的方式向间质浸润,与小细胞非角化型鳞癌典型的指状浸润不同,电镜下可见胞浆内电子高密度核心的膜被神经内分泌颗粒。

免疫组化标记染色对于SCCC的诊断有一定意义,SCCC的免疫标志物分为两种:神经内分泌标志和上皮性细胞标志。与神经内分泌细胞相关的标志包括神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、嗜铬粒蛋白(chromogranin, CgA)、突触素(syn-aphysin, Syn)和神经细胞黏附因子(neural cell adhesion molecular, NCAM, 又称CK18或CD56)等,其中以NSE、CgA和Syn最有意义<sup>[1]</sup>。Tsunoda等<sup>[4]</sup>报道,SCCC的NSE、Syn和CgA阳性率分别为81.8%、72.7%和63.6%。上皮性细胞标志包括癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白(CK)和上皮膜抗原(CMA)。SCCC均表达≥1种的神经内分泌标志和上皮性细胞标志,但缺乏特异性和敏感性,本例的病理发现与之相符。

原位杂交检测显示,SCCC组织中HPV16及HPV18型DNA检出率为68%,且HPV18阳性率(40%~53%)高于HPV16(28%),未见HPV6或HPV11型DNA阳性,故SCCC亦是一种与高危型HPV相关的肿瘤。

**2.4 诊断与治疗** 目前SCCC的诊断主要建立在组织病理形态学的基础上<sup>[2]</sup>,结合免疫组化可提高诊断的准确性。免疫指标CK、NSE、CYN、CGA多为阳性,90%以上的SCCC患者NSE阳性,但NSE也在一些非内分泌肿瘤中表达,故特异性不高。目前还没有一个具有足够高的特异性和敏感性的分子标记物可用于SCCC的诊断。

SCC目前尚无十分有效的治疗方法,多采用手术+放化疗的综合治疗。SCCC患者接受化疗与未接受化疗者3年生存率分别为83%和20%<sup>[5]</sup>。化疗方式有术前新辅助化疗、术后辅助化疗和同步化疗。

SCCC的化疗方案包括VAC(长春新碱、阿霉素、环磷酰胺)、PE(铂类+VP-16)、PP方案(卡铂+培洛霉素)、PDD+5-FU方案。目前VAC/EP方案被认为是最有效的化疗方案。Puig等<sup>[6]</sup>认为早期SCCC手术和(或)放疗联合新辅助化疗与辅助化疗疗效相同,而联合放疗及以顺铂为基础的同步化疗3年无瘤生存率达54%,但5年生存率较低(14%)<sup>[7]</sup>。本例患者术后2周开始予PE方案化疗,间隔4周1次,第4次化疗期间因反应重而停止,最终生存时间只有23个月。SCCC恶性程度高,肿瘤生长迅速,早期即转移,预后差,5年总生存率仅14%。

本例患者术后病理回报癌组织浸润阴道穹窿,淋巴结活检均未见癌,无明显高风险因素,但患者术后因全身状态差未能坚持完整周期化疗,生存23月后死亡。总结经验我们认为,1)SCCC恶性程度极高,术中虽未发现明显淋巴结转移等高风险因素,术后化疗仍任重道远;2)SCCC应采用手术为主,辅以放疗、化疗及生物治疗,尤其在术后化疗过程中,有效的辅助生物治疗如给予重组GSF生成因子、促红细胞生成素、胸腺肽等生物因子,对改善患者生活质量及支持患者顺利完成化疗疗程有重要意义。总之,基于SCCC的低发病率,该病的整体治疗方案还有待于META分析等进一步总结。

#### 参考文献

- [1] Liang LJ, Lin QJ. Tumor in Gynecology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006, 405-406 (In Chinese)  
(连利娟, 林巧稚. 妇科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006, 405-406.)
- [2] Wentz WB, Reagan JW. Survival in cervical cancer with respect to cell type[J]. Cancer, 1959, 12(2): 384-388.
- [3] Nie D, Mao XG. Diagnosis and treatment of cervical cell neuroendocrine carcinoma[J]. J Southeastern Surgeon, 2009, 11(5): 922-924 (In Chinese)  
(聂丹, 毛熙光. 宫颈小细胞神经内分泌癌诊治进展[J]. 西南军医, 2009, 11(5): 922-924.)
- [4] Tsunoda S, Jobo T, Arai M, et al. Small cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 11 cases[J]. Int J Gynecol Cancer, 2005, 15(2): 295-300.
- [5] Zivanovic O, Leitao MM Jr, Park KJ, 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.
- [6] Puig F, Rodrigo C, Mulioz G, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: report of two cases[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2009, 30(3): 321-322.
- [7] Wang KL, Yang YC, Wang TY, et al. Neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: A clinical pathologic retrospective study of 31 cases with prognostic implications[J]. J Chemother, 2006, 18(2): 209-216.

收稿日期 2012-06-23 编辑 邢雅