

## 宫颈小细胞神经内分泌癌临床病理分析<sup>①</sup>

张艳<sup>1</sup>,王兴民<sup>1</sup>,庞朗<sup>1</sup>,吕健勇<sup>1</sup>,韦玮<sup>2</sup>

(1. 广西柳州市妇幼保健院病理科,广西 柳州 545001 E-mail:36120300@qq.com;

2. 广西柳州市工人医院妇科,广西 柳州 545001)

**摘要:**目的 探讨宫颈小细胞神经内分泌癌的病理诊断、鉴别诊断与生物学特征及其对临床治疗的意义。方法 回顾分析5例宫颈小细胞神经内分泌肿瘤患者的临床资料,观察其病理学形态及免疫表型特征,并复习相关文献。结果 5例宫颈小细胞神经内分泌癌患者,均因异常阴道流血就诊,行高危型人乳头瘤病毒检查均提示阳性,临床肉眼见宫颈Ⅱ°~Ⅲ°糜烂。光镜下见瘤细胞体积小、圆形,呈结节状聚集、弥漫浸润,可见坏死,核分裂象可见。免疫组化:p16(+),Ki-67(+,80%~95%),Syn(+),CD56(+),CK8/18(+).结论 宫颈小细胞神经内分泌癌确诊需联合组织病理学及免疫组织化学检查。其恶性程度高,预后差,易复发,准确的病理诊断对临床治疗具有重要的作用。

**关键词:** 宫颈;小细胞癌;神经内分泌肿瘤;病理学;免疫组化

**中图分类号:** R737.33

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2016)06-0610-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.06.019

宫颈神经内分泌肿瘤是一种罕见的妇科恶性肿瘤,小细胞神经内分泌癌是其中的一种类型。据文献报道<sup>[1]</sup>,宫颈神经内分泌肿瘤占宫颈肿瘤的比例低于5%,患者临床表现与常见类型的宫颈癌相似,症状以不规则阴道流血、接触性出血及异常阴道排液为主,一般不易被早期发现,主要因为其一般不侵犯宫颈黏膜上皮,而是弥漫浸润间质,缺少典型的先驱病变,致使宫颈细胞学检查多为阴性,阴道镜下也无特异性表现<sup>[2]</sup>。因此,本文收集5例病理明确诊断为宫颈小细胞神经内分泌癌患者临床资料,对其病理组织学、免疫组织化学、鉴别诊断及预后进行分析讨论。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集柳州市妇幼保健院2015年8月—2016年8月2例、柳州市工人医院2012年2月—2016年8月3例病理明确诊断为宫颈小细胞神经内分泌癌患者临床资料,5例患者中分别有3例患者以“同房后阴道流血”就诊,1例为“绝经后异常阴道排液”、1例为“月经紊乱”;临床妇检5例中2例宫颈呈轻度糜烂并肥大,1例宫颈重度糜烂且后穹窿僵硬,1例宫颈光滑,1例于宫颈上唇见菜花样肿物突起呈桶状增大;辅助检查5例均提示高危型人乳头瘤病毒(HPV)阳性。5例患者临床诊断2例为宫颈神经内分泌癌I B<sub>1</sub>期,2例为宫颈神经内分泌癌II B期,1例为宫颈神经内分泌癌IV B期并全身多处转移。

**1.2 病理检查方法** 复习所有病例的临床病理资料,包括影像资料、手术记录、肿瘤大小及术后情况。所有标本均经4%中性甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,2~4 μm厚切片,HE染色,光学显微镜观察,免疫组织化学标记,病理诊断依据WHO宫颈神经内分泌肿瘤分

类法,临床分期按FIGO标准。

### 2 结果

**2.1 宫颈小细胞神经内分泌癌的病理学特点** 结合临床妇检结果及标本大体形态观察,5例病例大体外观与常规类型宫颈癌相似。患者宫颈大小正常或稍肥大,其中3例可见宫颈表面Ⅱ°~Ⅲ°糜烂,1例光滑,上述4例切开均未见明确病灶,1例表面见菜花样肿物突起,切开见明确病灶,瘤体灰白色,质脆。光镜下见瘤细胞呈均一小圆形,细胞核深染,呈片状或结节状聚集,弥漫浸润,可见核分裂象,1例可见坏死。免疫组织化学检测 p16(+),Ki-67(+,80%~95%),Syn(+),CD56(+),CK8/18(+)(见图1、表1)。

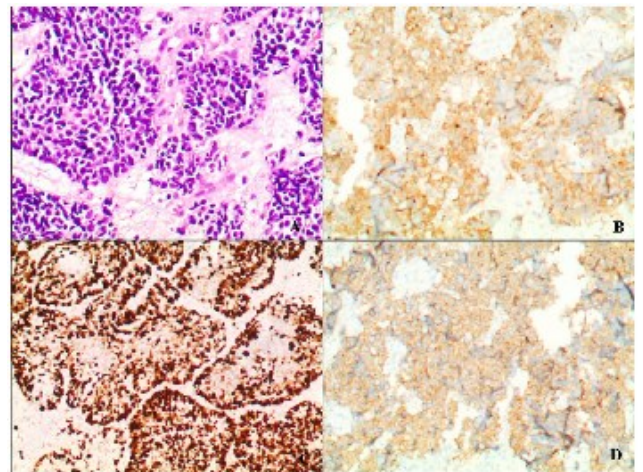


图1 宫颈小细胞神经内分泌癌瘤镜检(20×)

注:图1A显示细胞呈均一小圆形,细胞核深染,呈片状或结节状聚集;图1B显示免疫组织化学p16(+);图1C显示Ki-67(+,80%~95%);图1D显示Syn(+)

① 基金项目:柳州市可行研究与技术开发计划(2014J030418)

表1 宫颈小细胞神经内分泌癌病理表现

编号	大体观察	光镜特点	免疫组化
1	宫颈表面Ⅱ°~Ⅲ° 糜烂,稍肥大	瘤细胞呈均一小 圆形,细胞核深染,	p16(+),Ki-67 (+,80%~95%),
2	宫颈表面见菜花样肿物突起, 质硬,肥大瘤体灰白色,质脆	呈片状或结节状聚 集,弥漫浸润,可见	Syn(+),CD56 (+),CK8/18(+)
3	宫颈表面Ⅱ°~Ⅲ° 糜烂,稍肥大	核分裂象,1例可 见坏死。	
4	光滑,无明显病灶		
5	宫颈表面Ⅱ°~Ⅲ° 糜烂,稍肥大		

## 2.2 治疗、预后及随访 5例患者中,2例诊断宫颈小

表2 宫颈小细胞神经内分泌癌治疗与随访情况

编号	年龄(岁)	首诊时间	临床分期	治疗方案	最后随访结果
1	31	2011-07-06	ⅡB期	根治性手术加化疗,保留卵巢	无瘤生存
2	54	2015-04-28	ⅣB期并全身多处转移	拒绝手术及放疗	于首诊7个月死亡
3	46	2015-12-09	I B <sub>1</sub> 期	根治性手术加化疗,未保留卵巢	无瘤生存
4	36	2016-03-16	I B <sub>1</sub> 期	根治性手术加化疗,保留卵巢	无瘤生存
5	40	2016-06-20	ⅡB期	治疗方案未确定	生存

## 3 讨论

宫颈神经内分泌肿瘤是一种罕见且生物学行为独特、具有高度侵袭性的妇科恶性肿瘤。1997年,美国病理家学会和美国国立癌症研究院联合召开的讨论会上,宫颈的神经内分泌肿瘤被分为类癌、非典型类癌、小细胞癌和大细胞神经内分泌癌4种类型<sup>[3]</sup>,其中小细胞癌的发病率为0.06/10万<sup>[4]</sup>,且预后最差。宫颈神经内分泌癌的临床特征与普通类型的宫颈癌相似,本文中所回顾的5例病例均有异常阴道流血、排液或接触性出血症状,患者年龄在30~60岁之间,均未见明显全身神经内分泌症状,辅助检查均有HPV阳性。近年研究表明,宫颈神经内分泌肿瘤与HPV感染密切相关,HPV的E7蛋白可使p53和Rb抑癌基因失活,p16过表达,导致细胞周期调控异常。在一项22例宫颈小细胞癌患者的研究中显示HPV检测全阳性,而作为对照的9例小肠小细胞癌和8例膀胱小细胞癌HPV全阴性<sup>[5]</sup>。由于宫颈小细胞神经内分泌癌在临床表现上无明显的特殊性,其诊断主要依靠组织学特点及免疫组织化学标志物。该肿瘤的瘤细胞较小,胞质少,分界不清,核深染,弥散分布呈结节状或片状,可见核分裂象,本文所收集的5例病例的组织病理镜检均呈现典型的小细胞神经内分泌癌特点,其中1例可见坏死。宫颈小细胞神经内分泌癌需要与鳞状细胞癌、宫颈低分化腺癌、淋巴瘤样病变、神经母细胞瘤、其他神经内分泌肿瘤相鉴别。鉴别的依据主要是镜下的细胞形态排列及结构,为进一步鉴别,还需要进行免疫组织化学对比。本文中的5例病免疫组化结果均表现为p16(+),Ki-67(+,80%~95%),Syn(+),CD56

细胞神经内分泌癌I B<sub>1</sub>期及1例宫颈小细胞神经内分泌癌ⅡB期均采取手术加化疗,手术采取广泛性全子宫切除术加盆腔淋巴结清扫术,2例保留卵巢,1例未保留卵巢,化疗方案为顺铂加依托泊苷,1例诊断宫颈小细胞神经内分泌癌ⅡB期患者截止到2016年8月尚未决定进一步治疗方案(首次就诊时间为2016年6月20日),1例宫颈神经内分泌癌ⅣB期并全身多处转移患者拒绝手术及放疗。随访日期截至2016年8月,3例采取根治性手术+化疗随访结果无瘤生存,2例未进一步诊治的患者1例仍生存,1例于首诊7个月死亡(见表2)。

(+),CK8/18(+)。其中Syn目前公认的神内分泌标志物,CD56是神经细胞粘连分子中的一种。有研究表明,CD56除了标记协助诊断NK/T细胞淋巴瘤和骨髓瘤外,还可作为临床病理诊断小细胞癌的阳性标记物<sup>[6]</sup>。小细胞宫颈神经内分泌肿瘤发病率低,病例数较少,目前尚无统一的治疗方法,常用的治疗手段是手术与化疗相结合。具体治疗方案的选择主要取决于病理分型、临床分期以及肿瘤范围,通常早期病例行广泛全子宫加盆腔淋巴结清扫术,视个人情况决定是否保留卵巢,辅助化疗一般采用顺铂加依托泊苷方案化疗,术后是否辅助放疗并无差异,对于晚期不能手术的则予以化疗和(或)放疗,再根据化疗效果决定是否手术。该肿瘤的预后影响因素很多,包块肿瘤大小、切缘是否见肿瘤成分、是否合并鳞/腺癌、是否有脉管内癌栓及淋巴结转移和远处转移等,文献报道其2年生存率约40%,5年生存率为10%~40%<sup>[7]</sup>。目前随访此5例病例中,3例早期患者均行手术加化疗,截止到2016年8月,3例采取根治性手术加化疗的随访结果为无瘤生存,2例未进一步诊治的患者1例仍生存,1例死亡。

宫颈小细胞神经内分泌癌由于其恶性程度高,逐渐受到重视,但因为发病率低,病例数少,缺乏前瞻性随机对照研究,目前尚无统一的治疗方案,对预后影响因素亦未十分明确,因此,我们还需要继续收集更多相关病例资料进行分析研究,以期得到更明确的诊断及治疗,提高患者的预后。

(下转第625页)

- chrane Database of Syst Rev, 2012, 10: CD000544. doi: 10.1002/14651858.CD000544.pub3.
- [16] Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. Gut, 2011, 60(5): 571-607.
- [17] Ooi CJ, Fock KM, Makharia GK, et al. The Asia-Pacific consensus on ulcerative colitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(3): 453-468.
- [18] Cheifetz AS, Stern J, Garud S, et al. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis [J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(2): 107-112.
- [19] 邓康. 小剂量黛力新联合复方枸橼酸阿尔维林软胶囊对腹泻型肠易激综合征患者血浆神经肽 Y 和 5-羟色胺的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2016, 38(1): 34-37.
- [20] 江学良, 樊华. 抗肿瘤坏死因子抗体治疗炎性肠病的研究[J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(2): 16-20.
- [21] Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, De Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(6): 644-653.
- [22] Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics[J]. Gastroenterology, 2004, 126(6): 1620-1633.
- [23] Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions[J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13(5): 620-628.
- [24] Orenstein SR. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2007, 9(3): 205-207.
- [25] Verma S, Kirkwood B, Brown S, et al. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease[J]. Dig Liver Dis, 2000, 32(9): 769-774.
- [26] 冉志华. 益生菌制剂在炎症性肠病中的应用[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(18): 1414-1417.
- [27] Meijer BJ, Dieleman LA. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011[J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(Suppl): S139-S144.
- [28] Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease[J]. Gut, 1994, 35(3): 360-362.
- [29] Cohen BL, Torres J, Colombel JF. Immunosuppression in inflammatory bowel disease: how much is too much? [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2012, 28(4): 341-348.
- [30] Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2002, 8(4): 244-250.
- [31] D'Haens G, Baert F, Van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial[J]. Lancet, 2008, 371(9613): 660-667.

收稿日期: 2016-07-01; 修回日期: 2016-08-04

(上接第 611 页)

#### 参考文献:

- [1] Yasuoka T, Hashimoto H, Hamada K, et al. Atypical carcinoid of the uterine cervix with aggressive clinical behavior: A case report[J]. Gynecol Oncol Case Rep, 2013, 7: 4-6.
- [2] 武力, 王新允. 宫颈神经内分泌肿瘤的研究进展[J]. Medical Recapitulate, 2011, 17(4): 539-541.
- [3] 陈乐真. 妇产科诊断病理学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 142.
- [4] Chen J, Macdonald OK, Gaffney DK. Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix [J]. Obstet Gynecol, 2008, 111(6): 1394-1402.
- [5] Wang HL, Lu Dw. Detection of human papillomavirus DNA and expression of p16, Rb, and p53 proteins in small cell carcinomas of the uterine cervix[J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(7): 901-908.
- [6] 刘秀华, 吴春林, 陈远钦, 等. TTF-1 和 CD56 蛋白表达与子宫颈小细胞癌三例分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(1): 55-56.
- [7] 周可, 朱榕. 子宫颈神经内分泌肿瘤 2 例病例报告及文献复习[J]. 中国保健营养, 2013(8): 113-114.

收稿日期: 2016-10-18