



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.04.15

文章编号: 2095-1264(2022)04-0514-07

宫颈小细胞神经内分泌癌 108 例临床分析

刘超霞, 张克强*, 桂 玲, 冉晓敏, 郭 慧

(湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 湖南 长沙, 410013)

摘要: **目的** 探讨宫颈小细胞神经内分泌癌(SCNECC)患者的临床病理特征、治疗及预后影响因素。**方法** 回顾性分析 2011 年 4 月—2018 年 8 月我院收治的 108 例 SCNECC 患者的临床资料、生存及复发情况,探讨其预后影响因素。**结果** 随访截止时间为 2021 年 6 月 30 日,中位随访时间 30 个月(1~123 个月),随访期内死亡 65 例。SCNECC 患者 3 年和 5 年累积总生存率分别为 46.5% 和 31.2%,中位总生存时间(OS)为 33 个月。随访期内 71 例患者出现复发或转移,3 年和 5 年累积无进展生存率分别为 35.3% 和 30.9%,中位无进展生存时间(PFS)为 14 个月。单因素分析结果显示,SCNECC 患者的预后与分期、根治性手术/放疗+系统性化疗以及≥4 个疗程的化疗明显相关($P<0.05$),而与年龄、肿瘤大小、肿瘤成分及化疗方案无明显相关性($P>0.05$)。其中,分期越早的患者预后越好;实行根治性手术/放疗+联合化疗患者的预后明显好于姑息性放疗或化疗者;化疗疗程≥4 的患者预后明显较好,且当化疗疗程提高到 6 个疗程时,预后可进一步改善。紫杉醇+顺铂/卡铂化疗组与顺铂+依托泊苷化疗组患者的预后无明显差别($P>0.05$)。**结论** SCNECC 患者预后较差,分期越早,则预后越好;早期 SCNECC 主要行手术+系统性化疗,晚期 SCNECC 以同步放化疗+系统性化疗为主;给予≥4 个疗程的化疗对于患者的预后较有意义,若患者可耐受,建议给予 6 个疗程化疗;可考虑以紫杉醇+顺铂/卡铂方案替代顺铂+依托泊苷方案化疗。

关键词: 宫颈肿瘤;小细胞神经内分泌癌;预后

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A

Clinical analysis of 108 cases of small cell neuroendocrine carcinoma of uterine cervix

LIU Chaoxia, ZHANG Keqiang*, GUI Ling, RAN Xiaomin, GUO Hui

(Hunan Cancer Hospital / The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinicopathologic characteristics, therapy and prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of uterine cervix (SCNECC). **Methods** A total of 108 cases of SCNECC treated at Hunan Cancer Hospital between Apr. 2011 and Aug. 2018 were included in this study. Medical charts and clinical data were retrieved and retrospectively reviewed. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis. The survival and relapse data after treatment was analyzed retrospectively to explore the prognostic factors. **Results** The follow-up was until Jun. 30, 2021. The median follow-up time was 30 months (1~123 months). Sixty-five patients died during the follow-up period. The cumulative overall survival (OS) of 3 and 5 years were respectively 46.5% and 31.2%, with the median OS of 33 months. During the follow-up, 71 cases had recurrence or metastasis. The cumulative progression-free survival (PFS) of 3 and 5 years were respectively 35.3% and 30.9%, and the median PFS was 14 months. The univariate analysis showed that the tumor stage, radical operation / radiotherapy + systemic chemotherapy, and 4 or more courses of systemic chemotherapy were significant prognostic factors ($P<0.05$), while age, lesion size of the tumor, tumor components (simplex or hybrid carcinoma), chemotherapy regi-

作者简介:刘超霞,女,硕士,副主任医师,研究方向:妇科肿瘤。

*通信作者:张克强,女,主任医师,硕士生导师,研究方向:妇科肿瘤及微创。

mens were not significantly associated with prognosis ($P>0.05$). The earlier the tumor stage, the better the prognosis. In addition, the patients with radical operation/radiotherapy + combination chemotherapy had better prognosis than those with palliative chemotherapy or radiotherapy. Patients with 4 or more courses of chemotherapy had better prognosis than those without. Especially when the courses of chemotherapy were increased to 6, the PFS and OS of 3 years were further improved. However, there was no difference in prognosis between patients with paclitaxel + cisplatin/carboplatin chemotherapy and those with etoposide + cisplatin chemotherapy ($P>0.05$). **Conclusion** SCNECC patients often have poor prognosis. Patients in earlier tumor stage will have better prognosis. Patients in the early stage are mainly treated by radical operation + systemic chemotherapy, while those in the late stage are mainly treated by concurrent chemoradiotherapy + systemic chemotherapy. It is very significant for patients to accept ≥ 4 courses of chemotherapy, even 6 courses if tolerable, to achieve a better prognosis. Paclitaxel + cisplatin/carboplatin could be replaced by the regimen of etoposide + cisplatin.

Keywords: Uterine cervical neoplasms; Small cell neuroendocrine carcinoma; Prognosis

前言

宫颈小细胞神经内分泌癌(small cell neuroendocrine carcinoma of uterine cervix, SCNECC)是一种较为罕见的妇科恶性肿瘤,其发病率占宫颈恶性肿瘤的 0.9%~1.5%^[1]。SCNECC 是宫颈神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix, NECUC)最常见的类型,具有侵袭性强,易发生淋巴、血行转移的特点,且预后明显差于相同分期的宫颈鳞癌及腺癌^[2-4]。由于发病率较低,直到 2021 年,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)才首次发布 SCNECC 的初步治疗指南。本研究收集了我院 2011 年 4 月—2018 年 8 月收治的临床病理资料完整的 108 例 SCNECC 患者的资料进行回顾性分析,旨在探讨其治疗及预后影响因素,以为临床提供更多的参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2011 年 4 月—2018 年 8 月我院妇科收治的 111 例 SCNECC 初诊患者的资料,其中临床病理资料完整的共计 108 例。患者确诊年龄 18~76 岁,中位年龄 48.5 岁。按照国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)2009 年分期标准,Ⅰ期 56 例、Ⅱ期 28 例、Ⅲ期 10 例、Ⅳ期 14 例。ⅠA2-ⅡA2 期中有 72 例行广泛性子宫切除+盆腔淋巴结清扫术±放化疗±辅助化疗、36 例因分期晚或合并症而不适合手术。100 例以同房后出血或阴道不规则流血为主诉、8 例以白带增多带血丝为主诉就诊,所有患者均未出现全身内分泌相关症状。宫颈局部肿瘤直径 ≥ 4 cm 者 60 例、 <4 cm 者 48 例。病理分型:混合癌 28 例(其中 SCNECC 合并宫颈鳞癌 12 例、SCNECC 合并宫颈腺

癌 14 例、SCNECC 合并腺鳞癌 2 例)、单纯 SCNECC 80 例。所有患者的病理组织均经免疫组化证实,其中常见免疫标志物神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A, CgA)、突触素(synapsin, Syn)、神经细胞黏附分子(CD56)等 1 种或 1 种以上神经内分泌相关标志物和 1 种上皮性肿瘤标志物检测阳性即可确诊为 SCNECC(表 1)。

表 1 108 例 SCNECC 患者的一般资料

Tab. 1 Clinicopathologic characteristics of the 108 patients with SCNECC

因素	例数	构成比/%
年龄/岁	<40	31 28.7
	≥ 40	77 71.3
FIGO 分期	Ⅰ	56 51.9
	Ⅱ	28 25.9
	Ⅲ	10 9.3
	Ⅳ	14 13.0
肿瘤直径	<4 cm	48 44.4
	≥ 4 cm	60 55.6
肿瘤成分	混合癌	28 25.9
	单纯癌	80 74.1
初始治疗	手术	72 66.7
	直接手术	49
	新辅助化疗后手术	23
	未手术	36 33.3
化疗方案	无化疗	13 12
	EP 方案	8 7.4
	TP/TC 方案	87 81.8

1.2 治疗 (1)手术患者:72 例手术患者行广泛子宫切除+盆腔淋巴结清扫术±单或双附件切除术±腹主动脉旁淋巴结切除术。其中 49 例直接手术、23 例行

1~2 疗程新辅助化疗或 2~3 次腔内后装放疗后手术。术后病理情况:6 例行新辅助化疗的患者术后未见残存肿瘤,侵犯宫颈间质 $<1/2$ 的 33 例、 $\geq 1/2$ 的 33 例,淋巴脉管浸润(lympho-vascular space involvement, LVSI)17 例,盆腔淋巴结转移 21 例,无腹主动脉旁淋巴结转移,无宫旁切缘及阴道切缘阳性。术后补充放化疗:拒绝辅助治疗 3 例、术后放疗+化疗 13 例、同步放化疗(顺铂周疗 $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)+化疗 5 例、仅化疗 51 例;其中化疗方案为紫杉醇+顺铂/卡铂(TP/TC 方案)或依托泊苷+顺铂(EP 方案)。

(2) 非手术患者:36 例未手术患者中,7 例为 I B2- II A 期,但因年龄太大或合并症评估无法耐受手术而行同步放化疗,其中 1 例放弃治疗;29 例为 II B- IV B 期(IV B 期 14 例),其中 1 例 IV 期患者放弃治疗。同步放化疗+化疗 14 例、同步放化疗 2 例、放疗 8 例、仅化疗 10 例。14 例 IV B 期患者中,10 例伴远处转移者仅接受姑息性化疗,另 4 例伴盆骨转移者行放疗+化疗;3 例非 IV B 期患者放疗期间完成治疗出院,因未按标准放疗模式完成放疗,故归为姑息性放疗。姑息性治疗包括姑息性化疗及姑息性放疗。

1.3 随访 以开始治疗至患者肿瘤进展(未进展者至末次随访)的时间为无进展生存时间(progression-free survival, PFS);以开始治疗至患者死于该肿瘤(仍存活者至末次随访)的时间为总生存时间(overall survival, OS)。建议治疗结束后 2 年内,每 3~6 个月复查一次,治疗结束后 2 年以上,每 6~12 个月复查一次;发现可疑症状及体征则随时复诊。复查内容包括:妇科检查、浅表淋巴结触诊、子宫颈细胞学检查、NSE 水平检测及必要的影像学检查,包括胸片、B 超、CT、MRI 检查等。对无规律返院复查者采用电话随访。随访截止时间为 2021 年 6 月 30 日,中位随访时间为 30 个月(1~123 个月),其中 9 例患者失访,随访率 91.7%。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,生存率计算采用 Kaplan-Meier 法,与生存相关的单因素分析采用 Log-Rank 法,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SCNECC 患者的生存及复发情况 108 例 SCNECC 患者中,随访期内死亡 65 例,3 年和 5 年累积总生存率分别为 46.5% 和 31.2%,中位 OS 为 33 个

月。随访期内 71 例患者出现复发或转移,中位复发/转移时间为 9 个月,3 年和 5 年累积无进展生存率分别为 35.3% 和 30.9%,中位 PFS 为 14 个月。

79 例早期(I A2- II A2 期)患者中,有 72 例行手术治疗,随访期内死亡 40 例,失访 7 例,3 年和 5 年总生存率分别为 52.8% 和 36.8%,中位 OS 为 43 个月,3 年和 5 年无进展生存率分别为 43.1% 和 36.9%,中位 PFS 为 23 个月。另 7 例因年龄大或有合并症行早期(I B2- II A 期)放疗的患者中,随访期内死亡 6 例,3 年和 5 年累积总生存率分别为 57.1% 和 38.1%,中位 OS 为 54 个月,3 年和 5 年无进展生存率分别为 42.9% 和 21.4%,中位 PFS 为 16 个月(图 1、图 2)。

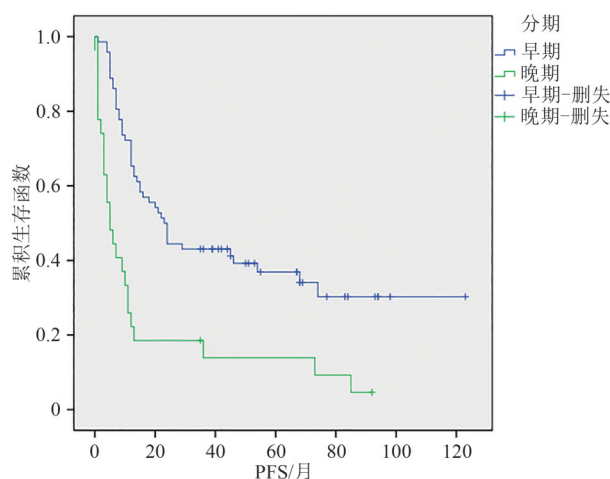


图 1 早期和晚期 SCNECC 患者 PFS 比较

Fig. 1 PFS of patients with early and advanced SCNECC

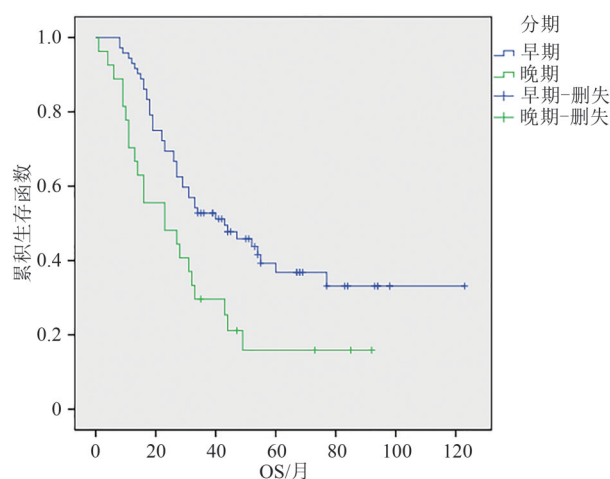


图 2 早期和晚期 SCNECC 患者 OS 比较

Fig. 2 OS of patients with early and advanced SCNECC

29 例晚期患者(II B- IV B 期)中,随访期内死亡 22 例,失访 2 例,3 年和 5 年总生存率分别为

29.6% 和 15.9%, 中位 OS 为 23 个月, 3 年和 5 年无进展生存率分别为 18.5% 和 13.9%, 中位 PFS 为 5 个月 (图 1、图 2)。

79 例早期 (I A2- II A2 期) 患者中, 有 46 例 (58.2%) 出现复发或转移, 其中 13 例为盆腔复发, 5 例为盆腔复发合并远处转移, 26 例为单个或多个脏器远处转移, 其中肺转移 19 例、肝脏转移 11 例、骨转移 6 例、脑转移 4 例、胰腺转移 2 例、腹腔广泛转移伴腹水 2 例。淋巴系统转移: 盆腔淋巴结转移 5 例、腹膜后淋巴结转移 2 例。多个部位同时出现复发和转移 18 例。

29 例晚期 (II B- IV B 期) 患者中, 有 25 例 (86.2%) 出现复发或转移, 其中 13 例 IV B 期患者初诊即出现肺转移伴肝转移和/或骨转移和/或全身多发淋巴结转移, 其余 16 例患者中 12 例出现复发或转移, 其中肺转移 6 例、肝转移 4 例、骨转移 2 例、肾上腺转移 2 例、腹腔广泛转移 1 例, 多为多部位转移, 盆腔复发 2 例, 其中盆腔复发合并远处转移 1 例。

2.2 影响 SCNECC 患者预后的单因素分析 单因素分析结果显示, I A2- II A2 期患者的 3 年无进展生存率 (43.1%) 及总生存率 (52.8%) 均明显高于 II B- IV B 期的 13.9% 和 29.6% ($P<0.05$); 根治性治疗 (根治性手术/放疗+化疗等综合治疗) 患者的 3 年无进展生存率 (41.1%) 及总生存率 (51.8%) 均显著高

于姑息性治疗的 0.0% 和 14.3% ($P<0.05$)。进一步亚组分析显示, 早期 (I A2- II A2 期) 患者中, 手术治疗组 3 年无进展生存率 (43.1%) 及总生存率 (52.3%) 与放疗组 (42.9% 和 57.1%) 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。化疗 1~3 疗程的 29 例患者中, 有 23 例 (79.3%) 出现复发或转移, 3 年无进展生存率和总生存率分别为 27.6% 和 31.4%, 化疗疗程 ≥ 4 的患者 3 年无进展生存率和总生存率分别为 46.6% 和 53.4% ($P<0.05$), 化疗疗程 ≥ 5 的患者 3 年无进展生存率和总生存率分别为 52.4% 和 57.1%, 而当化疗疗程 ≥ 6 时, 3 年无进展生存率和总生存率进一步提高至 63.3% 和 70.0%。因此, 将化疗疗程分界值定为 4, 化疗疗程 ≥ 4 的患者 3 年无进展生存率和总生存率均明显提高 ($P<0.05$), 且当化疗疗程 ≥ 6 时, 患者 3 年无进展生存率和总生存率进一步升高。本研究中, 大部分患者接受的是 TP/TC 化疗方案, TP/TC 化疗组患者 3 年无进展生存率和总生存率略高于 EP 化疗组, 但差异均无统计学意义 ($P>0.05$) (表 2)。

3 讨论

NECUC 是一类恶性程度较高的宫颈恶性肿瘤, 临床上少见, 约占全部宫颈恶性肿瘤的 0.9%^[5]。Gibbs 等^[6]统计了 1987 年—2012 年美国癌症数据库的数据, 发现 NECUC 的发病率自 1987 年的 0.3/100 万上

表 2 影响 SCNECC 患者预后的单因素分析
Tab. 2 Univariate analysis of progression-free survival and overall survival

因素		例数	3 年无进展生存率	<i>P</i>	3 年累积总生存率	<i>P</i>
年龄	≤40 岁	30	46.7%	0.128	56.7%	0.201
	>40 岁	69	30.4%		42.0%	
临床分期	I A2– II A2 期	72	43.1%	0.000	52.8%	0.007
	II B– IV B 期	27	13.9%		29.6%	
肿瘤直径	<4 cm	46	39.0%	0.390	52.2%	0.158
	≥4 cm	53	32.1%		41.5%	
肿瘤成分	混合癌	25	48.0%	0.155	56.0%	0.250
	单纯癌	74	31.0%		43.2%	
治疗方式	根治性治疗+化疗	85	41.1%	0.000	51.8%	0.000
	姑息性治疗	13	0%		14.3%	
化疗方案	EP 方案	8	12.5%	0.06	37.5%	0.059
	TP/TC 方案	79	43%		50.6%	
总化疗疗程	0	12	8.3%	0.000*	25%	0.001*
	1 ~ 3	29	27.6%	0.005*	31.4%	0.036*
	≥4	58	46.6%		53.4%	

注: 与 ≥ 4 疗程组患者比较, * $P<0.05$ 。

Note: Compared with patients who had ≥ 4 courses of chemotherapy, * $P<0.05$.

升到 2012 年的 0.5/100 万,且认为发病率上升是由于诊断水平提高导致,而非发病率真的提高。虽然 NECUC 的发病率较以前有所增加,但仍因病例数较少,直到 2021 年 NCCN 才发布了宫颈小细胞癌的初步治疗指南,但仍不够具体和细化。NECUC 的病理分类也几经变化,最新分类按照 2014 版 WHO 女性生殖器官肿瘤分类标准分为低级别和高级别,前者包括类癌与不典型类癌,预后良好;后者包含小细胞型与大细胞型,预后较差,其中 SCNECC 最为常见。

SCNECC 的诊断主要依赖于免疫组化检测,目前常用的免疫标志物有 NSE、CgA、Syn、CD56 等特异性神经内分泌标志物。一般认为 1 种上皮性标志物(CEA、EMA、CKpan 等)阳性以及至少 2 种神经内分泌标志物(CD56、NSE、Syn、CgA 等)阳性即具有确诊意义,其中 CD56 敏感度最高但缺乏特异性,而 Syn、CgA 特异度最高^[7]。

NECUC 的组织发生学目前并不十分明确,但越来越多的研究者认为其可能来源于正常宫颈柱状上皮下的储备细胞,这就很好地解释了 NECUC 常常合并腺癌/鳞癌以及宫颈腺癌/鳞癌中出现神经内分泌分化的现象^[1]。本研究纳入的 108 例混合癌中,有 28 例为 SCNECC 合并腺癌或鳞癌或腺鳞癌,其中合并鳞癌 12 例、合并腺癌 13 例、合并腺鳞癌 3 例。有研究对 51 例宫颈小细胞癌患者进行二代测序,结果发现 47 例(92.16%)HPV18 呈阳性,并检测出患者基因突变聚集在 RTK/RAS (42.86%)、PI3K-AKT (38.78%)、p53 通路(22.45%)和 myc 家族(20.41%),认为 SCNECC 是 HPV18 病毒驱动某些基因突变而导致肿瘤的发生^[8]。

SCNECC 的中位发病年龄为 40~48 岁(14~84 岁)^[6, 9-11],而本研究中,患者中位年龄为 48.5 岁(18~76 岁)。SCNECC 分期中,Ⅰ-Ⅱ期占比约 60%,但由于其极高的淋巴和血行转移率,多数患者初诊即为晚期^[11]。本研究中,各期占比分别为Ⅰ期 56 例(51.9%)、Ⅱ期 28 例(25.9%)、Ⅲ期 10 例(9.3%)、Ⅳ期 14 例(13%)。此外,由于其极高的侵袭性行为,即使早期患者死亡率也很高^[9, 11-13]。最常见的远处转移部位为骨、脑、肺、肝脏等^[3, 13-14]。Pei 等^[13]报道,早期 SCNECC 患者治疗后的远处转移率为 77%,盆腔复发率为 13%,最常见的转移器官为肝和肺。刘晨晨等^[14]研究发现,早期 SCNECC 治疗后复发的病例中,肺转移和肝转移的比例分别为 39.3% 和 36.3%。本研究 71 例复发性转移患者中,远处转移

49 例(69.0%)、盆腔复发及淋巴结转移 16 例(22.5%)、盆腔复发合并远处转移 6 例(8.5%),其中远处转移最常见于肺部(51%)和肝脏(30.6%),与文献报道一致,提示 SCNECC 具有易通过血行转移的特性。乔志强等^[15]报道,SCNEC 患者ⅠB1-ⅡA 期 5 年生存率为 60.6%,ⅡB-ⅣB 期则降至 15%($P<0.01$)。Cohen 等^[11]报道显示,SCNEC 患者Ⅰ-ⅡA 期、ⅡB-ⅣA 期及ⅣB 期的 5 年生存率分别为 36.8%、9.8% 和 0.0%($P<0.001$),认为分期是影响患者预后的重要因素。Li 等^[9]亦认为,分期是 SCNECC 患者预后的重要影响因素。本研究中,早期(Ⅰ-ⅡA 期)患者的 3 年无进展生存率(43.1%)及总生存率(52.8%)均高于ⅡB-ⅣB 期(13.9%、29.6%)($P<0.05$),提示分期是影响患者预后的重要因素。

由于 SCNECC 的恶性程度较高,容易发生远处转移,即使早期患者也多主张综合治疗。手术和放疗有利于控制局部肿瘤,而系统性化疗对于控制远处转移有着重要作用。Hou 等^[16]研究发现,仅放疗或仅手术的患者预后均较差,5 年生存率从 51% 降至 9%。本研究中,12 例患者拒绝化疗,3 年无进展生存率和总生存率均较化疗组明显降低,提示系统性化疗作用重大。目前,临床对于早期患者多给予根治性手术+系统性化疗,而晚期患者则给予根治性同步放化疗+系统性化疗。本研究中,根治性治疗+化疗组患者 3 年无进展生存率和总生存率分别为 46.1% 和 52.3%,均明显高于姑息性治疗组($P<0.05$)。另外,本研究中有 7 例早期患者因年龄大或合并症原因未给予手术而改行同步放化疗治疗,但手术组与放疗组患者生存无明显差异($P>0.05$),提示对于无法耐受手术的患者可以考虑根治性同步放化疗,但本研究中早期患者选择同步放化疗的比例较低,还需要更大样本研究支持。

目前尚无 SCNECC 的标准化疗方案,不同文献报道的化疗方案主要有 EP 方案,长春新碱+阿霉素+环磷酰胺,长春新碱+阿霉素+环磷酰胺/依托泊苷+顺铂,依托泊苷+阿霉素+顺铂,顺铂+异环磷酰胺,伊立替康+顺铂或其他以顺铂为基础的化疗方案等^[1, 10, 13, 17-20],但近 5 年来主要以 EP 方案^[13, 21-23]、博来霉素+依托泊苷+顺铂^[23]、TP/TC 方案^[23-26]多见。目前,大多数研究认为最有效的是 EP 方案,但 Xie 等^[23]认为伊立替康联合顺铂化疗方案有更好的预后。Yuan 等^[26]研究显示,早期宫颈小细胞癌术后给予 TC 方案化疗明显优于非 TC 方案。本研究中,多

数患者采用 TP/TC 方案,患者 3 年无进展生存率和总生存率均略胜 EP 方案一筹($P>0.05$),提示可考虑 TP/TC 方案来替代 EP 方案。

对于 SCNECC 的化疗疗程, Sundstrom 等^[27]证实,基于效果和毒性两方面考虑,4~6 疗程的 EP 方案可能最为合适; Yuan 等^[26]发现,接受 ≥ 4 疗程 TC 方案的患者预后更加满意; Pei 等^[13]证实, ≥ 5 疗程 EP 方案对于提高患者预后效果明显。本研究中,患者 3 年无进展生存率和总生存率分别由 1~3 化疗疗程的 27.6% 和 31.4% 明显提高至 ≥ 4 疗程的 46.6% 和 53.4%,而当化疗疗程 ≥ 5 时,3 年无进展生存率和总生存率分别为 52.4% 和 57.1%,上升趋势较前减缓。因此,我们建议将 SCNECC 的化疗疗程分界值定为 4 个疗程,且随着化疗疗程进一步增加到 6 个疗程,患者 3 年无进展生存率和总生存率均进一步提高。但由于本研究中患者最多化疗 6 个疗程,因此,可考虑给予至少 4 个疗程化疗,若患者可以耐受,建议增加至 6 个疗程,可能进一步改善预后。

近几年,免疫治疗在各类实体瘤中应用越来越广泛。Morgan 等^[28]检测发现,SCNECC 中 PD-L1 阳性率为 70%,MSH 阳性率为 33%,高于宫颈鳞癌和腺癌。还有研究对 51 例宫颈小细胞癌患者进行二代测序,结果发现 2 例具有超突变表型,并被确定为 MSI-H/dMMR,因此认为 MSI-H/dMMR 个体可能受益于检查点阻断疗法^[8]。Paraghamian 等^[29]利用纳武利尤单抗治疗 1 例 PD-L1 阴性复发转移 SCNECC 患者,并达到完全缓解。以上研究提示,免疫检查点抑制剂可能为 SCNECC 的治疗带来新的希望。

综上所述,SCNECC 是一类恶性程度较高的宫颈癌,预后较差,相对于局部复发,SCNECC 更容易出现远处转移,分期是影响其预后的重要因素。目前,早期 SCNECC 以手术+系统性化疗作为主要治疗方式,晚期 SCNECC 则以同步放化疗+系统性化疗作为主要治疗方式。给予 ≥ 4 疗程化疗对于患者的预后很有意义,若患者可耐受,建议化疗 6 个疗程,可能进一步改善预后。考虑到 EP 方案的毒副作用,可用 TP/TC 方案替代。

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.12.003.
- [2] ZHOU J, YANG H Y, WU S G, et al. The local treatment modalities in FIGO stage I-II small-cell carcinoma of the cervix are determined by disease stage and lymph node status [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(6): 1108-1115. DOI: 10.1002/cam4.687.
- [3] CHEN J, MACDONALD O K, GAFFNEY D K. Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix [J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 111(6): 1394-1402. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318173570b.
- [4] 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. DOI: 10.1016/s0090-8258(02)00150-6.
- [5] PATIBANDLA J R, FEHNIGER J E, LEVINE D A, et al. Small cell cancers of the female genital tract: molecular and clinical aspects [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 149(2): 420-427. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.02.004.
- [6] GIBBS J, MEI S, ECONOMOS K, et al. Clinicopathologic features, incidence, and survival trends of gynecologic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221(1): 53.e1-53.53.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.02.052.
- [7] EMERSON R E, MICHAEL H, WANG M S, et al. Cervical carcinomas with neuroendocrine differentiation: a report of 28 cases with immunohistochemical analysis and molecular genetic evidence of common clonal origin with coexisting squamous and adenocarcinomas [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2016, 35(4): 372-384. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000254.
- [8] PEI X, XIANG L B, CHEN W, et al. The next generation sequencing of cancer-related genes in small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 161(3): 779-786. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.04.019.
- [9] LI J Y, OUYANG Y, TAO Y L, et al. Small cell carcinoma of the uterine cervix: a multi-institutional experience [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(2): 174-180. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000612.
- [10] 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.02.025.
- [11] 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. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.04.019.
- [12] XU F, MA J, YI H Y, et al. Clinicopathological aspects of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a multicenter retrospective study and meta-analysis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(3): 1113-1122. DOI: 10.1159/000494538.
- [13] PEI X, XIANG L B, 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.09.022.
- [14] 刘晨晨, 单天娇, 郭慧, 等. 52 例 I ~ II 期宫颈小细胞神经内分泌癌患者临床病理特征及预后因素分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(16): 1320-1326. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2020.16.08.
- [15] 乔志强, 李明梅, 李隆玉. 101 例宫颈小细胞神经内分泌癌患者的临床治疗及预后分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(8):

- 720–723. DOI: 10.3971/j.issn.1000–8578.2019.19.0123.
- [16] HOU W H, SCHULTHEISS T E, WONG J Y, et al. Surgery versus radiation treatment for high-grade neuroendocrine cancer of uterine cervix: a surveillance epidemiology and end results database analysis [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(1): 188–193. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001143.
- [17] 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. DOI: 10.1097/IGC.000000000000059.
- [18] GIORGADZE T, KANHERE R, PANG C, et al. Small cell carcinoma of the cervix in liquid-based Pap test: utilization of split-sample immunocytochemical and molecular analysis [J]. *Diagn Cytopathol*, 2012, 40(3): 214–219. DOI: 10.1002/dc.21542.
- [19] 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.12.027.
- [20] HOSKINS P J, SWENERTON K D, PIKE J A, 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]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(18): 3495–3501. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.501.
- [21] ZHANG X J, LV Z F, LOU H M. The clinicopathological features and treatment modalities associated with survival of neuroendocrine cervical carcinoma in a Chinese population [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 22. DOI: 10.1186/s12885-018-5147-2.
- [22] CASTELNAU-MARCHAND P, PAUTIER P, GENESTIE C, et al. Multimodal management of locally advanced neuroendocrine cervical carcinoma: a single institution experience [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(5): 1013–1019. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001242.
- [23] XIE S X, SONG L, YANG F, et al. Enhanced efficacy of adjuvant chemotherapy and radiotherapy in selected cases of surgically resected neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective cohort study [J]. *Medicine*, 2017, 96(11): e6361. DOI: 10.1097/MD.00000000000006361.
- [24] LEE D Y, CHONG C, LEE M, et al. Prognostic factors in neuroendocrine cervical carcinoma [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2016, 59(2): 116–122. DOI: 10.5468/ogs.2016.59.2.116.
- [25] 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. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000495.
- [26] YUAN L, JIANG H Y, LU Y, et al. Prognostic factors of surgically treated early-stage small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(7): 1315–1321. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000496.
- [27] SUNDSTRØM S, BREMNES R M, KAASA S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(24): 4665–4672. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.111.
- [28] MORGAN S, SLODKOWSKA E, PARRA-HERRAN C, et al. PD-L1, RB1 and mismatch repair protein immunohistochemical expression in neuroendocrine carcinoma, small cell type, of the uterine cervix [J]. *Histopathology*, 2019, 74(7): 997–1004. DOI: 10.1111/his.13825.
- [29] PARAGHAMIAN S E, LONGORIA T C, ESKANDER R N. Metastatic small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix treated with the PD-1 inhibitor, nivolumab: a case report [J]. *Gynecol Oncol Res Pract*, 2017, 4: 3. DOI: 10.1186/s40661-017-0038-9.

收稿日期: 2021-07-07 校稿: 于静 李征

本文引用格式: 刘超霞, 张克强, 桂玲, 等. 宫颈小细胞神经内分泌癌 108 例临床分析[J]. *肿瘤药*, 2022, 12(4): 514–520. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2022.04.15.

Cite this article as: LIU Chaoxia, ZHANG Keqiang, GUI Ling, et al. Clinical analysis of 108 cases of small cell neuroendocrine carcinoma of uterine cervix [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(4): 514–520. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2022.04.15.