· 临床研究 ·

早期子宫颈神经内分泌癌 27 例临床分析

陈艳，胡卫平，吴大保，李红，张爱君，孙敏文
［中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）妇产科，合肥 230001］

［**摘要**］ **目的**　分析早期子宫颈神经内分泌癌（NECUC）复发及生存情况，探讨其治疗及预后。**方法**　回顾性分析 27 例早期 NECUC 患者的临床病理资料。Kaplan-Meier 法和 log-rank 法进行生存分析。**结果**　（1）2 年 OS、PFS 分别为 88.8%、66.7%；5 年总生存时间（OS）、无进展生存时间（PFS）分别为 74.1%、59.2%，中位 PFS 为 18 个月。随访期内 40% 患者复发，其中 81.8% 为远处转移。（2）术后单纯化疗（CT）者（$n=7$）与放疗（RT）/同步放化疗（CCRT）+ CT 者（$n=20$）的 2 年、5 年 OS 及 PFS 差异无统计学意义（$P>0.05$）；术后依托泊苷 + 铂类（EP）≥5 个周期（$n=16$）和 Non-EP≥5 个周期（$n=11$）化疗的 2 年 OS、5 年 OS 及 PFS 差异有统计学意义（$P<0.05$）。（3）单因素生存分析和多因素分析显示：淋巴转移，术后 Non-EP≥5 化疗均是复发的危险因素。**结论**　（1）早期 NECUC 预后较差，2 年内约 40% 患者复发，且远处转移较显著。（2）术后 EP≥5 个周期化疗能提高患者的生存率。额外的 RT 或 CCRT 未能明显提高患者的生存率。（3）淋巴转移和术后 Non-EP≥5 化疗是术后复发的危险因素。

［**关键词**］ 宫颈肿瘤；危险因素；存活率；预后
DOI：10.3969/J. issn. 1672-6790. 2019. 02. 033

Clinical analysis of 27 cases of early neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix

Chen Yan, Hu Weiping, Wu Dabao, Li Hong, Zhang Aijun, Sun Minwen (Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, *China)*
*Corresponding author: Hu Weiping, Email: syhwp@*163. *com*

［**Abstract**］ **Objective**　To analyze the recurrence and survival of early stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix (NECUC), and to investigate the treatment method and the prognostic factors. **Methods**　The clinical and pathological data of 27 patients with early NECUC were retrospectively analyzed. Kaplan-Meier and log-rank methods were used for survival analyses. **Results**　(1) Over survival time (OS) and PFS were 88.8% and 66.7% respectively in 2 years, and 74.1% and 59.2% respectively in 5 years. The median PFS was 18 months. During the follow-up period, 40% patients had recurrence, and 81.8% of which had distant metastases. (2) There was no significant difference in OS and PFS at 2 and 5 years ($P>0.05$) between 7 patients undergoing chemotherapy (CT) after surgery and 20 patients receiving radiotherapy (RT)/combined radiochemotherapy (CCRT) + chemotherapy. And there was significant difference in OS and PFS at 2 and 5 years ($P<0.05$) between 16 patients with chemotherapy of EP ≥ 5 cycles and 11 patients with Non-EP ≥ 5 cycles after surgery. (3) Single factor survival analysis and the multivariable Cox regression model showed that lymphatic metastasis, postoperative adjuvant chemotherapy of Non – EP ≥ 5 cycles were risk factors for recurrence. **Conclusion**　(1) Early NECUC has a poor prognosis, with about 40% of patients relapsed within 2 years and significant distant metastasis. (2) Treatment with EP ≥ 5 cycles of EP regimen can improve patient survival. Additional radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy cannot significantly improve patient survival. (3) Lymphatic metastasis and treatment of Non-EP ≥ 5 cycles after surgery are risk factors for postoperative recurrence.

［**Keywords**］ Uterine cervical neoplasms; Risk factors; Survival rate; Prognosis

宫颈神经内分泌癌（NECUC）是发生率低的宫颈恶性肿瘤，占宫颈癌的 0.9% ~ 1.5%[1]，但侵袭性高，常经淋巴和血行转移，与相同期别的宫颈鳞癌和腺癌相比，其预后明显较差。由于 NECUC 发病罕见，多为个案报道，其预后影响因素仍有争议，目前尚无公认的理想治疗方案。本研究通过回顾性分析收治于我院的 27 例早期 NECUC 患者的临床资料，分析其生存和复发情况，探讨合理的治疗方案，

基金项目：安徽省公益性研究联动计划（15011d04023）
作者简介：陈艳，主治医师，Email：28200485@ qq. com
通信作者：胡卫平，主任医师，Email：syhwp@ 163. com

研究预后影响因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集我院自 2009 年 1 月至 2018 年 6 月收治的 NECUC 患者 27 例,均行宫颈癌根治术,并经病理证实,术后予以不同的辅助治疗。回顾 27 例患者的临床病理资料,临床及随访资料完整、可靠。患者年龄 25 ~ 68 岁,中位年龄 47 岁;根据 FIGO 2009 分期,其中 Ia 1 期 1 例,Ib 1 期 15 例,Ib 2 期 5 例,IIa 期 6 例;病理类型:大细胞癌 1 例,小细胞癌 26 例,见表 1。

表 1 27 例患者的临床临床资料(n = 27)

项目	例数	百分构成比
年龄		
≤40 岁	8	29.6
>40 岁	19	70.4
FIGO 分期		
≤Ib1	16	59.3
≥Ib2	11	40.7
病理类型		
单纯型	16	59.3
混合型	11	40.7
肿瘤直径		
≤4 cm	17	63.0
>4 cm	10	37.0
淋巴转移		
有	9	33.3
无	18	66.7
淋巴脉管浸润		
(+)	10	37.0
(-)	17	63.0
肌层侵犯		
深肌层	12	44.4
浅肌层	15	55.6
免疫组织化学		
CgA(+)	15	55.6
Syn(+)	22	81.5
CD56(+)	18	66.7
Ki-67 >80%	15	55.6
术后辅助治疗		
CT	7	25.9
RT/CCRT + CT	20	74.1
化疗方案		
EP≥5	16	59.3
Non-EP≥5	11	40.7

注:RT 为放疗;CCRT 为同步放化疗;EP 为依托泊苷 + 铂类;Non-EP≥5(包括 EP <5 个周期者 8 例;TP 方案 3 例,3 ~5 疗程)

1.2 诊断 所有病例均以组织学诊断和免疫组织化学作为确诊依据。目前公认 NECUC 免疫组织化学标志物主要有:NSE、Syn、CgA、CD56。诊断依据:(1)≥1 种上皮性组织标志物阳性;(2)≥1 种神经内分泌标志物阳性,同时具备以上 2 项标准即可确诊为 NECUC。

1.3 治疗

1.3.1 手术及术后病理 所有病例均行宫颈癌根治术,术后病理:淋巴转移[盆腔和(或)腹主动脉旁]9 例(33.3%),淋巴脉管浸润(LSVI)10 例(37%),子宫颈深间质浸润 12 例(44.4%)。

1.3.2 化疗 所有患者术后均辅助化疗。化疗方案为依托泊苷 + 铂类(EP)或紫杉醇 + 铂类(TP),周期 3 ~6 疗程,每 3 周一个疗程,其中 EP≥5 个周期(EP≥5)者 16 例,Non-EP≥5(包括 EP <5 个周期者 8 例;TP 方案 3 例,3 ~5 疗程)11 例。

1.3.3 放疗 20 例患者术后接受 RT 或 CCRT,针对盆腔淋巴结引流区域行适形调强放疗和/或阴道塞治疗,增敏化疗采用顺铂或 EP。

1.4 随访 主要通过门诊和电话随访,详细记录患者的治疗、生存和复发转移情况。随访截止日期为 2018 年 9 月 30 日。随访时间 4 ~116 个月,中位随访时间 20 个月,1 例失访者已除外。从疾病诊断日开始,每 3 至 6 个月复查 1 次,至术后 2 年;术后 2 至 5 年,每 6 个月复查 1 次;5 年后每年复查 1 次。总生存时间(OS)指疾病诊断日到死亡或随访截止的时间,无进展生存时间(PFS)指疾病诊断日到疾病进展或死亡或随访截止的时间。随访内容包括:问诊、盆腔检查、浅表淋巴结检查,阴道残端细胞学检查、HPV、NSE 检测等,如有可疑症状,可行胸片、B 超、CT 等,必要时行 PET-CT。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,log-rank 法进行与生存相关的单因素分析。采用 Cox Regression 法进行多因素分析。P <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 所有 NECC 患者的生存及复发情况 27 例患者中,随访期内共 7 例死亡,2 年 OS 及 PFS 分别为 88.8%、66.7%,5 年 OS 及 PFS 分别为 74.1%、59.2%,中位 OS 20 个月(4 ~116 月),中位 PFS 18 个月(3 ~116 月)。随访期内共 11 例(40.7%)患者复发,其中 2 例为盆腔转移;9 例为远处转移,其中 1 例为骨转移,余 8 例为多发转移(肝、肺、脑、骨中至少 2 个及以上部位)。中位复发时间 12 个月(3 ~44 月)。11 例复发患者中,4 例带瘤生存,7 例死亡。

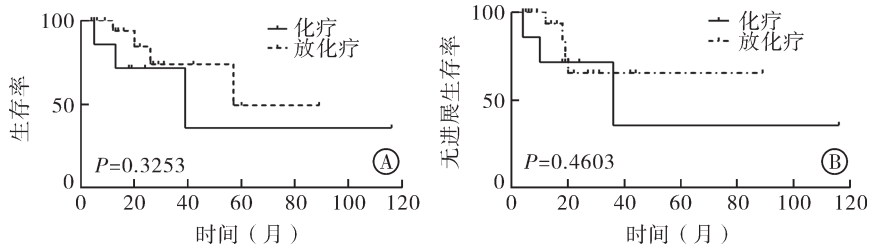

图 1　27 例患者不同辅助治疗的生存曲线（A：OS，B：PFS）

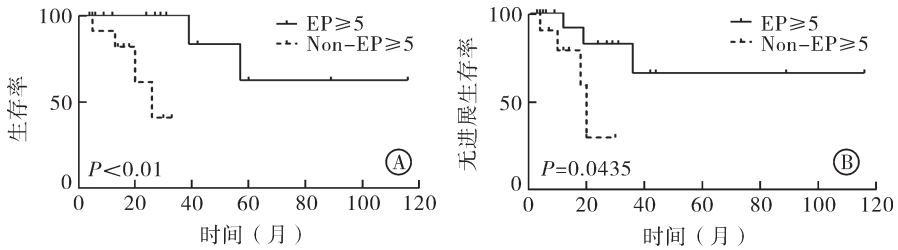

图 2　27 例患者不同化疗方案的生存曲线（A：OS，B：PFS）

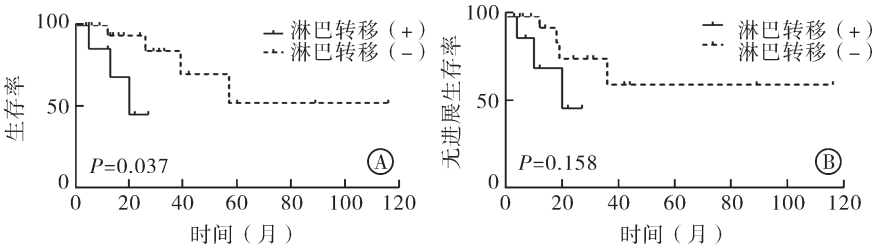

图 3　27 例患者不同淋巴转移情况的生存曲线（A：OS，B：PFS）

2.2　术后接受不同辅助治疗患者的生存及复发情况　术后单纯 CT 者 7 例，RT/CCRT + CT 者 20 例，两组的 2 年、5 年 OS 及 PFS 差异均无统计学意义（$P>0.05$）（图 1）；根据术后化疗方案不同分为 EP≥5（$n=16$）和 Non-EP≥5（$n=11$），两组的 2 年 OS（87.5% 比 27.3%，$P=0.002$），5 年 OS（81.3% 比 27.3%，$P=0.008$）及 PFS（87.5% 比 45.5%，$P=0.033$）差异均有统计学意义（图 2）。

2.3　早期 NECC 预后影响因素分析　单因素生存分析显示，淋巴转移的患者预后差于无淋巴转移者（55.6% 比 94.4%，$P=0.037$）（见图 3），EP≥5 化疗方案更有利于提高患者的生存率，即淋巴转移，术后辅助化疗方案为 Non-EP≥5 均是复发的危险因素。患者的年龄、分期、病理类型、肿瘤直径、肌层侵犯深度等均与预后无明显相关性（$P>0.05$）。多因素分析显示淋巴转移、Non-EP≥5 化疗方案与预后明显相关（见表 2）。

表 2　影响 NECC 患者预后的多因素分析结果

影响因素	β 值	标准差	P 值	OR(95% CI) 值
年龄	-0.028	0.034	0.491	0.973(0.909 ~ 2.356)
淋巴脉管浸润	-0.698	0.655	0.287	0.498(0.138 ~ 1.798)
肌层侵犯	-0.592	0.625	0.661	0.429(0.401 ~ 2.369)
FIGO 分期	0.695	0.455	0.852	0.536(0.389 ~ 3.120)
病理类型	0.790	0.692	0.253	2.204(0.568 ~ 8.548)
肿瘤直径	0.706	0.716	0.324	2.026(0.498 ~ 8.251)
淋巴转移	1.128	0.382	0.033	2.369(1.059 ~ 7.663)
术后辅助治疗	0.667	0.643	0.300	1.947 (0.552 ~ 6.867)
化疗方案	1.025	0.461	0.019	2.865(1.159 ~ 5.236)

3　讨论

3.1　早期 NECC 的临床特征　NECC 发病罕见，约占宫颈癌的 1%[2]。我院近 10 年收治的宫颈癌患者共 2 353 例，其中 NECC 患者 36 例（包括 8 例晚期患者），约占 1.53%，与文献报道相符。多数学者认为 NECC 起源于宫颈柱状上皮下的干细胞，具有神经内分泌分化潜能，故 NECC 常合并鳞癌或腺癌。本研究中约 40.7% 为混合型。NECC 以小细胞癌为主，大细胞癌少见。本研究中仅 1 例为大细胞癌，余

均为小细胞癌。NECC 临床表现与宫颈鳞癌或腺癌相似,主要为不规则阴道流血或接触性出血。因 NECC 很少侵及宫颈上皮,易发生弥漫性间质浸润,故常规筛查难以发现,需行宫颈活检送组织学检查才能明确。因此免疫组织化学在 NECC 的诊断中至关重要。NECC 的神经内分泌标志物包括 NSE、Syn、CgA、CD56 等,且 Syn 和 CD56 最为敏感。本研究中,Syn、CD56、CgA 阳性率分别为:81.5%、66.7%、55.6%。约 55.6% 的患者 Ki-67 >80%,提示细胞异常增生,恶性程度高。

NECC 侵袭性高,早期即易发生复发和转移,且以远处转移为主,Cohen 等[3] 报道,NECC 最常转移至肝、肺、脑等,中位复发时间 8.4 个月。在本研究中,共 11 例复发,其中 9 例为远处转移。由于 NECC 的高侵袭性,且易复发、转移,预后极差。Siegel等[4] 报道,早期 NECC 的 5 年 DFS 为 32% ~ 63%,而早期宫颈鳞癌和腺癌的 5 年 DFS 为 91%。本研究中,5 年 DFS 为 59.2%,明显差于早期 Non-NECC。

3.2 早期 NECC 的术后辅助治疗 早期 NECC 尚缺乏公认的标准治疗,目前治疗方案主要基于宫颈鳞癌的治疗原则和借鉴小细胞肺癌的治疗经验。I-IIA期患者以手术为主,术后辅助化疗及放疗。尽管如此,但 NECC 的预后仍明显差于宫颈鳞癌和腺癌,因此需要进一步探究合理有效的辅助治疗方法。

3.2.1 化疗 由于 NECC 易复发,且易远处转移,全身化疗在早期 NECC 术后辅助治疗的重要性已达成共识,多数文献报道指出:术后辅助化疗能改善患者的预后[5-7]。目前多以铂类为基础的联合化疗,以顺铂联合依托泊苷(EP)最常用[8],此外还有紫杉醇联合顺铂或卡铂等,不同化疗方案疗效可能有差异[9-11]。

在本研究中,所有患者术后均辅助化疗,其中 16 例为 EP≥5 个周期化疗;11 例接受 Non-EP≥5 方案化疗,两组的 2 年及 5 年 OS、PFS 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。且 EP≥5 组的 2 年 OS 及 PFS 分别为 93.7%、87.5%,显著高于上述报道中 Non-EP 方案的生存率。关于疗程数,鉴于小细胞肺癌的治疗经验,推荐化疗 4 ~6 个疗程,本研究中 EP≥5 个周期的化疗方案较 Non-EP≥5 方案化疗更有利于提高患者的生存率,EP≥5 方案的 2 年 OS 亦明显高于上述报道中 EP <5 方案(93.7% vs 68%)。可见≥5 个周期的 EP 方案化疗是早期 NECC 合理有效的化疗方案。

3.2.2 放疗 关于 NECC 术后放疗是有争议的,据多数文献报道,根治性手术后补充放疗可能是无益的[3,5-6]。Abeler 等[12] 报道,26 例早期 NECC 患者行根治性手术后辅助放疗,多数患者在照射野外出现复发,5 年 OS 仅 14%。Viswanathan 等[13] 研究了 15 例早期 NECC 患者术后接受放疗,仅 2 例发生照射野内复发,7 例患者出现照射野外的复发。

在本研究中,7 例为单纯 CT,20 例为 CT + RT/CCRT,两组的 2 年、5 年 OS 及 PFS 差异均无统计学意义。11 例复发患者中仅 2 例为盆腔转移,其余均为远处转移。这个结果可能系放疗通常有利于控制照射野局部复发,而 NECC 易发生远处转移,主要依靠化疗减少远处转移,从而改善患者的生存。故化疗联合放疗未能明显提高患者的生存率,且增加患者的费用,增加毒性作用,因此 NECC 术后补充放疗可能是不必要的,但仍需大样本研究进一步证实。

3.3 早期 NECC 的预后影响因素 关于早期 NECC 的预后影响因素尚有争议。有文献报道[14],分期、淋巴转移、LSVI、肿瘤直径、组织学类型、年龄、吸烟史等可能与早期 NECC 的预后有关。

本研究中单因素生存分析及多因素分析均提示:淋巴转移者预后差于无淋巴转移者($P = 0.037$)。Wang 等[15] 发现宫颈鳞癌及腺癌的淋巴结阳性率 10% ~12%,LSVI(+)30%。而在本研究中,淋巴结阳性 33.3%,LSVI(+)37%,均高于宫颈鳞癌及腺癌,可能导致 NECC 的生存率较宫颈腺癌和鳞癌明显降低。但本研究中 FIGO 分期与预后无明显相关,可能与本研究中 Ib1 期患者多数采用了 Non-EP≥5 方案化疗,而 Ib2-IIA 期患者中多数采用了 EP≥5 方案化疗有关,也进一步证实了 EP≥5 化疗方案的合理和有效性。由此可见,淋巴转移、术后辅助化疗方案为 Non-EP≥5 均是复发的危险因素。而患者的年龄、分期、病理类型、肿瘤直径、肌层侵犯深度等均与预后无明显相关性($P > 0.05$). 由此可见宫颈鳞癌和腺癌的高危因素并不完全适用于 NECC,需通过进一步研究探讨 NECC 的高危因素,从而针对高危患者制定更加合理的治疗方法。

总之,NECC 是一种较罕见且预后极差的宫颈恶性肿瘤,早期即易复发和转移,术后辅助≥5 个周期 EP 方案化疗是合理的辅助治疗方法,能提高患者的生存率,放疗在早期 NECC 中的作用有待商榷。但目前早期 NECC 的生存率与宫颈鳞癌和腺癌相比

仍较差,有待深入研究更加合理有效的治疗方法,以期进一步改善 NECC 患者的生存状况。

参考文献

[1] GADDUCCI A, CARINELLI S, ALETTI G. Neuroendrocrine tumors of the uterine cervix: A therapeutic challenge for gynecologic oncologists[J]. Gynecol Oncol, 2017, 144(3): 637-646.

[2] SATOH T, TAKEI Y, TREILLEUX I, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for small cell carcinoma of the cervix[J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(9 Suppl 3): 102-108.

[3] 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.

[4] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.

[5] 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.

[6] 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.

[7] HUANG L, LIAO L M, LIU A W, et al. Analysis of the impact of platinum-based combination chemotherapy in small cell cervical carcinoma: a multicenter retrospective study in Chinese patients[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 140.

[8] 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.

[9] YUAN L, JIANG H, 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.

[10] TAS S, TOP H. Intraorbital wooden foreign body: clinical analysis of 32 cases, a 10-year experience[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2014, 20(1): 51-55.

[11] CHANG T C, LAI C H, TSENG C J, et al. Prognostic factors in surgically treated small cell cervical carcinoma followed by adjuvant chemotherapy[J]. Cancer, 1998, 83(4): 712-718.

[12] ABELER V M, HOLM R, NESLAND J M, et al. Small cell carcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of 26 patients[J]. Cancer, 1994, 73(3): 672-677.

[13] VISWANATHAN A N, DEAVERS 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.

[14] 王子毅,吴令英,姚洪文,等. 早期子宫颈神经内分泌癌 32 例临床分析[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(3): 198-203.

[15] 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.

(收稿日期:2018-12-20)

声　明

近来,本刊陆续接到作者的咨询和投诉电话,反映有人以本刊编辑部、采编中心、编辑的名义,通过微信、电邮联系作者,诱骗作者投稿,骗取费用。为维护作者的权益和《中国临床保健杂志》的声誉,请各位作者通过以下方式联系本刊编辑部。

电话:0551 - 62608457

电子邮箱:J. C. Healthcare@163.com

官方网站:www.zglcbjzz.com

官方微信:ZGLCBJZZ

微信二维码: