

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.038>

5 例宫颈混合性腺癌 – 神经内分泌癌临床病理特征分析

王桃丽, 杨珍玉, 陈栋良

(株洲市中心医院病理科, 湖南 株洲 412007)

[摘要] 分析5例宫颈混合性腺癌-神经内分泌癌患者的临床特点、病理形态和免疫表型。5例患者发病年龄38~82(平均54)岁, 因不规则阴道出血或接触性出血入院。病理形态均表现为小细胞癌合并有多少不等的腺癌成分。免疫组织化学染色结果显示: 5例小细胞癌区均表达广谱细胞角蛋白(cytokeratin pan, CK-P)、突触素(synaptophysin, Syn)、神经细胞黏附分子56(neuronal cell adhesion molecule, CD56), 2例表达嗜铬素蛋白(chromogranin, CgA), 2例表达甲状腺转录因子1(thyroid transcription factor-1, TTF-1)。5例腺癌区均表达CK-P、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA), 神经内分泌标志Syn, CgA, CD56均阴性。5例患者治疗后随访3~36个月, 其中3例死亡, 2例存活。宫颈混合性腺癌-神经内分泌癌是罕见的宫颈恶性肿瘤, 预后差。确诊需要结合组织形态学和免疫组织化学标志。

[关键词] 宫颈; 混合性腺癌-神经内分泌癌; 小细胞癌; 诊断; 预后

Clinicopathological analysis of 5 cases of cervical mixed adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma

WANG Taoli, YANG Zhenyu, CHEN Dongliang

(Department of Pathology, Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou Hunan 412007, China)

Abstract The clinical characteristics, pathological morphology and immunophenotype of 5 cases of cervical mixed adenocarcinoma-neuroendocrine carcinoma were analyzed. The onset age of 5 patients was 38–82 years old, with an average age of 54 years old, and they were admitted due to irregular vaginal bleeding or contact bleeding. Pathologic morphology showed small cell carcinoma with various adenocarcinoma components. Immunohistochemical staining showed that 5 of the 5 patients expressed broad-spectrum cytokeratin pan (CK-P), synaptophysin (Syn), nerve cell adhesion molecule 56 (CD56), and 2 expressed chromogranin (CgA), 2 cases expressed thyroid transcription factor 1 (TTF-1). CK-P, carcinoembryonic antigen (CEA) and neuroendocrine markers Syn, CgA and CD56 were all positive in 5 cases of adenocarcinoma. Five patients were followed up for 3 to 36 months after treatment, of which 3 died and 2 survived. Mixed adenocarcinoma of cervix-neuroendocrine

收稿日期 (Date of reception): 2019-08-14

通信作者 (Corresponding author): 陈栋良, Email: 314247278@qq.com

carcinoma is a rare cervical malignant tumor with poor prognosis. Diagnosis needs to be combined with histological morphology and immunohistochemical markers.

Keywords cervix; mixed adenocarcinoma-neuroendocrine carcinoma; small cell carcinoma; diagnosis; prognosis

宫颈癌中大部分为宫颈鳞癌。宫颈神经内分泌癌少见, 文献[1]报道神经内分泌癌成分以小细胞癌多见。混合性腺癌-神经内分泌癌仅见于个别报道或小样本研究^[2-5]。株洲市中心医院就诊的5例宫颈小细胞癌合并腺癌, 经由院内2名高级职称病理医生诊断, 并排除其他器官恶性肿瘤, 尤其是肺小细胞癌。本研究回顾性分析其临床病理特点, 并复习相关文献, 总结其临床特点、病理形态、免疫表型, 以及治疗和预后, 以提高对本病的认识。

1 临床资料

病例1, 女, 82岁, 因“绝经后不规则阴道流血10余天”入院, 妇科查体见宫颈外生性肿块, 可见活动性出血, 行宫颈液基薄层细胞学检查及宫颈活检。细胞学检查结果提示非典型鳞状上皮细胞, 不排除高度上皮内病变(atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H), 建议活检。宫颈活检结果为小细胞癌合并低分化腺癌。因患者年龄较大且临床分期IIB期, 未行根治性全子宫切除术, 只行放化疗。

病例2, 女, 38岁, 因“接触性出血3个月”入院。妇科体查见宫颈光滑, 双合诊宫颈质硬, 液基薄层细胞学, 提示意义不明的非典型细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US), 建议活检。宫颈活检结果为小细胞癌。临床治疗上行全子宫加双附件切除及盆腔淋巴结清扫术, 术后病检结果为宫颈内生型肿块, 结合免疫组织化学结果为小细胞癌合并中低分化腺癌, 无盆腔淋巴结转移, 临床分期为IB1期。术后接受以顺铂为主的化疗, 辅以放疗。

病例3, 女, 42岁, 因“接触性出血1个月”入院。妇科体查见宫颈外生性肿块, 液基薄层细胞学检查结果提示ASC-US, 建议活检。宫颈活检结果为小细胞癌。临床治疗上行全子宫加双附件切除及盆腔淋巴结清扫术, 术后病检结果为宫颈外生型肿块, 结合免疫组织化学结果为小细胞癌合并中低分化腺癌, 无盆腔淋巴结转移, 临床分期为IIB

期, 术后接受以顺铂为主的化疗, 辅以放疗。

病例4, 女, 56岁, 因“绝经后不规则阴道流血1个月余”入院。妇科体查见宫颈轻度糜烂, 双合诊宫颈质硬, 液基薄层细胞学检查结果提示ASC-US, 建议活检。宫颈活检结果为小细胞癌。临床治疗上先行放化疗后, 再行全子宫加双附件切除及盆腔淋巴结清扫术, 术后病检结果为宫颈内生型肿块, 结合免疫组织化学结果为小细胞癌合并中低分化腺癌, 无盆腔淋巴结转移, 临床分期为IB1期, 术后接受以顺铂为主的化疗, 辅以放疗。

病例5, 女, 52岁, 因“绝经后不规则阴道流血10余天”入院。妇科体查见宫颈重度糜烂, 双合诊宫颈质硬, 液基薄层细胞学检查结果提示非典型腺细胞倾向肿瘤(atypical glandular cells-favor neoplastic, AGC-N), 建议活检。宫颈活检结果为高分化腺癌合并小细胞癌。临床治疗上行全子宫加双附件切除及盆腔淋巴结清扫术, 术后病检结果为宫颈溃疡型肿块, 结合免疫组织化学结果为中高分化腺癌合并小细胞癌, 无盆腔淋巴结转移, 临床分期为IB1期, 术后接受以顺铂为主的化疗, 辅以放疗。

5例患者宫颈从光滑无明显肿块至菜花状肿块大小不等, 切面灰白, 质中偏软, 界不清。

镜下观(图1): 5例患者肿瘤组织部分为小细胞区, 呈实性片状、巢状或梁索状浸润性生长, 细胞质少, 核浆比高, 核深染, 染色质细腻椒盐样, 核仁不明显, 核分裂象较多。部分区域为典型腺癌, 细胞较大, 细胞质较丰富, 局部可见黏液样细胞, 周边宫颈管腺上皮可见异型增生的移行区细胞质。

免疫组织化学: 5例患者均行相关的免疫组织化学染色, 所有病例小细胞癌区表达CK-P和神经内分泌标志Syn, CD56, 高表达Ki-67(70%~85%), 其中CK-P表达均较弱, 呈核旁点状阳性, Syn, CD56均为胞质内强弱不等的颗粒状阳性, 而神经内分泌标志CgA只有2例呈弱阳性, 其他3例为阴性。5例中2例小细胞癌区表达TTF-1。5例腺癌区均中到强度表达CK-P, CEA, 高表达Ki-67(60%~85%)(图2~4, 表1)。

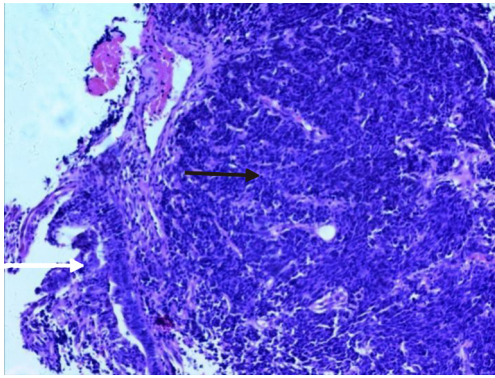


图1 小细胞癌区(黑色箭头)与中分化腺癌区(白色箭头); HE, × 100)

Figure 1 Small cell carcinoma field (black arrow) and the moderately differentiated adenocarcinoma field (white arrow; HE, × 100)

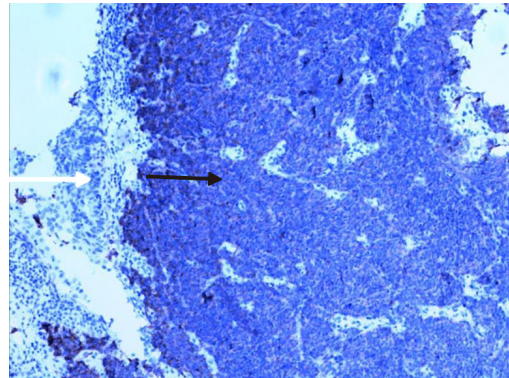


图3 小细胞癌区域Syn为胞质内棕色颗粒状着色(黑色箭头), 中分化腺癌区域Syn阴性(白色箭头; EnVision, × 100)

Figure 3 Small cell carcinoma component shows positive for Syn with brown granules in cytoplasm (black arrow), the moderately differentiated adenocarcinoma component shows negative for Syn (white arrow; EnVision, × 100)

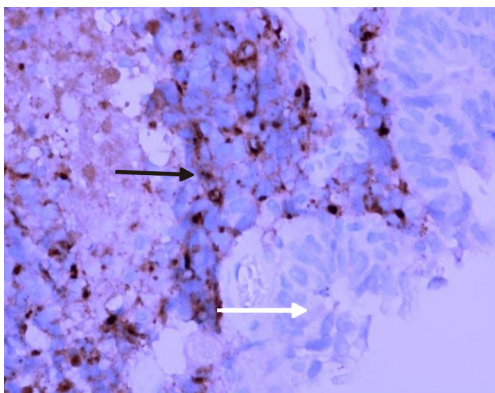


图2 小细胞癌区域CgA为胞质棕色颗粒状着色(黑色箭头), 腺癌区域CgA阴性(白色箭头; EnVision, × 200)

Figure 2 Small cell carcinoma component shows positive for CgA with brown granules in cytoplasm (black arrow), the moderately differentiated adenocarcinoma component shows negative for CgA (white arrow; EnVision, × 200)

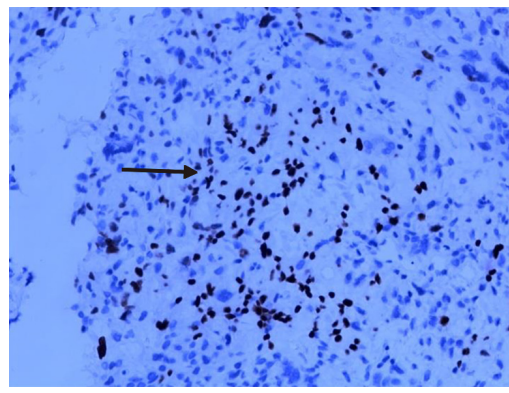


图4 小细胞癌区域TTF-1细胞核棕色着色(黑色箭头; EnVision, × 100)

Figure 4 Small cell carcinoma component shows nuclear positive for TTF-1 (black arrow; EnVision, × 100)

1例患者因年龄较大且分期较晚, 临床上未行根治性全子宫切除术, 只行放化疗。4例患者临床治疗上均行全子宫加双附件切除及盆腔淋巴结清扫术, 术后接受以顺铂为主的化疗, 辅以放疗。其中1例患者活检确诊为小细胞癌后, 术前先行放化疗, 术后再辅以补充性放化疗(表2)。

随访方式包括电话随访和病案资料调查, 随访时间起点为初次确诊时间, 终点为患者死亡时间, 截至2019年7月31日。随访内容包括: 患者手术后的恢复情况、门诊复查及进一步检查情况、有无复发或转移及后续治疗情况、结局(死亡或生存)及死亡时间。回访结果显示: 3例患者均于首次确诊治疗后12~36个月内死亡, 2例生存, 截至2019年7月31日, 随访时间分别为3个月、8个月+3 d; 表2)。

表1 5例宫颈混合性腺癌-神经内分泌癌免疫表达

Table 1 Immunophenotype of 5 cases of cervical mixed adenocarcinoma-neuroendocrine carcinoma

病例	病理诊断		主要免疫组织化学标志*	
	活检标本	根治标本	腺癌区	小细胞癌区
1	小细胞癌合并低分化腺癌	未手术治疗	CK-P+CEA+Ki-67 80%	Syn+CgA-CD56+TTF-1-Ki-67 85%
2	小细胞癌	小细胞癌合并中低分化腺癌	CK-P+CEA+Ki-67 75%	Syn+CgA-CD56+TTF-1-Ki-67 75%
3	小细胞癌	小细胞癌合并中低分化腺癌	CK-P+CEA+Ki-67 65%	Syn+CgA+CD56+TTF-1+Ki-67 75%
4	小细胞癌	小细胞癌合并中低分化腺癌	CK-P+CEA+Ki-67 50%	Syn+CgA+CD56+TTF-1-Ki-67 70%
5	高分化腺癌合并小细胞癌	高中分化腺癌合并小细胞癌	CK-P+CEA+Ki-67 70%	Syn+CgA-CD56+TTF-1+Ki-67 80%

*病例1以宫颈活检标本的主要免疫组织化学标志为结果, 病例2, 3, 4, 5以根治术标本的主要免疫组织化学标志为结果。

*Case 1 is based on the main immunohistochemical markers of cervical biopsy specimens, and Cases 2, 3, 4 and 5 are based on the main immunohistochemical markers of radical operation specimens.

表2 5例混合性腺癌-神经内分泌癌临床病理资料

Table 2 Clinicopathological data of 5 cases of cervical mixed adenocarcinoma-neuroendocrine carcinomas

病例	年龄/岁	临床表现	液基细胞学筛查	病灶外观	病理诊断	临床分期	临床治疗	生存期及结局
1	82	绝经后不规则流血	ASC-H, 建议活检	外生型肿块	小细胞癌合并中低分化腺癌	IIB期	放疗、化疗	12个月, 死亡
2	38	接触性出血	ASC-US, 建议活检	内生型肿块	小细胞癌合并中低分化腺癌	IB1期	手术+放疗、化疗	36个月, 死亡
3	42	接触性出血	ASC-US, 建议活检	外生型肿块	小细胞癌合并中低分化腺癌	IIB期	手术+放疗、化疗	34个月, 死亡
4	56	绝经后不规则流血	ASC-US, 建议活检	内生型肿块	小细胞癌合并中低分化腺癌	IB1期	放疗、化疗+手术+放疗、化疗	3个月, 存活
5	52	绝经后不规则流血	AGC-N, 倾向肿瘤, 建议活检	溃疡型肿块	高中分化腺癌合并小细胞癌	IB1期	手术+放疗、化疗	8个月, 存活

2 讨论

宫颈神经内分泌癌少见, 约占宫颈恶性肿瘤的2%^[1]。参照《第4版WHO女性生殖系统肿瘤分类》, 将神经内分泌癌分为低级别[类癌(神经内分泌肿瘤G₁)、非典型类癌(神经内分泌肿瘤G₂)]和高级别[小细胞癌和大细胞神经内分泌癌(神经内分泌肿瘤G₃)]。其中以小细胞癌最多见。宫颈混合性

腺癌-神经内分泌癌极为少见, 仅见于个例报道或少量小样本研究^[2-5], 其中神经内分泌癌成分主要是小细胞癌, 其次是大细胞神经内分泌癌, 而低级别神经内分泌癌罕见。研究^[5]报道小细胞癌常伴有腺癌和鳞癌。本组5例均为小细胞癌合并腺癌。其组织学发生还不是很清楚。正常宫颈上皮有少量嗜银细胞, 可能为神经内分泌肿瘤发生的前体细胞, 但文献^[3,6]报道小细胞癌与合并的鳞癌或

腺癌起源相同,说明可能都来自于相同的前体细胞。由于相关文献少,其机制还有待于研究。

查阅相关文献[7-9],宫颈小细胞癌发病年龄范围较广(16~89岁),宫颈腺癌发病高峰为40~49岁,中位年龄约为45岁。本组病例38~82(平均54)岁,比文献报道年龄大,可能与本组病例少有关。与宫颈腺癌和鳞癌一样,宫颈混合性腺癌-神经内分泌癌临床上多表现为阴道不规则出血或接触性出血,大体上表现为宫颈病变不明显到息肉状、菜花状肿物或内生性肿块,浸润性生长,与宫颈腺癌和鳞状细胞癌无明显差异性。早期液基细胞学筛查可以发现异常,并能指导下一步治疗,但细胞学不能确诊。本研究的5例患者经液基细胞学筛查发现异常后,均建议活检及免疫组织化学检查后,4例行根治性全子宫切除术的宫颈活检结果与活检结果基本上吻合,偏差的原因可能与活检取样的局限性有关。相关研究^[10-11]显示:宫颈混合性腺癌-神经内分泌癌的预后常与小细胞癌的成分紧密相关,预后较差,宫颈小细胞癌其预后较差,常有深层间质浸润、脉管内癌栓,早期易发生淋巴结和远处转移(肝、肺、脑、骨、肾上腺等),也容易复发。本组中4例根治术标本的盆腔淋巴结未见癌转移,但4例中仍有2例已死亡,存活的患者为最新诊断的病例,可能因为时间较短,有待随访继续观察。

宫颈小细胞癌合并腺癌中,小细胞癌成分与肺和胃肠胰小细胞癌的形态相似,诊断标准大致一样,主要结合小细胞癌的组织学特点和免疫表型诊断。形态学上表现为肿瘤细胞巢片状、小梁状排列或弥漫浸润性生长,瘤细胞小,胞质少,核浆比高,核呈圆形、卵圆形或短梭形,深染、染色质细颗粒状(胡椒盐样),核仁不明显,核分裂象易见,可见核碎片及坏死。与合并的腺癌分界清楚或混杂存在,常浸润深部间质,与表面上皮或腺体无移行,可作为与差分化腺癌的鉴别点。合并的腺癌成分包括原位腺癌和不同分化程度或不同类型的浸润性腺癌。由于小细胞神经内分泌癌预后较常见的鳞癌和腺癌要差,因此阅片时看到鳞癌和腺癌后还要仔细观察有无合并小细胞神经内分泌癌成分,以免漏诊而造成不良后果。尤其在活检小标本,病变组织少,更要仔细观察,而且低分化的鳞癌或腺癌有时与小细胞癌在形态上相似,不易辨认,在判断困难时可用免疫组织化学标志鉴别,同时也要与其他形态相似的恶性肿瘤鉴别。

小细胞癌可不同程度地表达Syn, CgA, CD56

等神经内分泌标志物,均为胞质内颗粒状阳性,其中Syn敏感性高,特异性好;CgA特异性好,但敏感性稍低。上皮性标志CK-P为阳性,但常表达较弱。肺外小细胞癌部分可表达TTF-1。当TTF-1阳性,需要通过临床表现及影像学资料等排除转移性肺小细胞癌^[12]。宫颈小细胞癌与肺小细胞神经内分泌癌在形态学、组织学分类等方面相似。Wistuba等^[13]研究发现二者发病机制可能相同。本组5例患者肺内均未发现原发肿块,因此符合宫颈原发。免疫组织化学染色显示:所有病例小细胞癌区均呈核旁点状阳性表达CK-P和胞质内强弱不等的颗粒状阳性表达神经内分泌标记Syn, CD56, 2例呈弱阳性表达CgA, 2例局灶表达TTF-1;腺癌区5例均中到强度表达CK-P, CEA, 不表达神经内分泌标志,但腺癌区和小细胞癌区均高表达Ki-67,但小细胞癌区的Ki-67表达稍高于腺癌区域。这可能与免疫标志与两者组织学发生不同有关,也可能与肿瘤恶性程度有关。由于相关文献少,其机制还有待于研究。

宫颈混合性腺癌-神经内分泌癌由于病例少,目前尚无统一的分期和治疗标准。临床上大部分参照宫颈癌FIGO分期和肺小细胞癌治疗的综合治疗方式。宫颈小细胞癌混合腺癌或鳞癌的病例,还是参照小细胞癌治疗方案治疗^[8]。早期(I~IIa期)以根治性手术联合化疗,或联合放化疗(依托泊甙、顺铂)为主。中晚期(IIb~IV期)以新辅助化疗、放化疗为主^[11,14]。要参照患者具体情况予以综合性的治疗。但宫颈小细胞癌治疗效果差,侵袭性强,易转移和复发。5年生存率多数在31.6%~36.4%^[9]。高FIGO分期、肿瘤直径大于4 cm、出现淋巴结转移,深部间质浸润、宫旁组织侵犯以及手术阳性切缘与预后差有关^[9]。由于病例数较少,还有待于大量病例进一步研究观察。

本研究组5例宫颈小细胞癌合并腺癌患者,1例临床分期为IIB期,但因年龄较大(82岁),未行根治术全子宫切除术,仅行放化疗。其余4例患者临床均行根治性全子宫切除术加双附件切除+盆腔淋巴结清扫手术,术后接受了以顺铂为主的化疗,辅以放疗,1例活检确诊小细胞癌后先行放化疗再行根治术,术后再补充放化疗。根据临床电话随访和病案资料调查发现,5例患者中,3例患者均于治疗后1~3年内死亡,2例生存。

由于本研究中病例数少,需要积累更多病例资料或多中心合作来进行综合分析,寻求更有效的治疗方案,以提高患者生活质量和生存率。

综上所述,宫颈混合性腺癌-神经内分泌癌是

宫颈原发恶性肿瘤的罕见病例, 其中主要是小细胞癌并腺癌。早期可以行宫颈液基细胞学筛查, 确诊需经组织活检并结合临床、病理组织形态学特点和免疫组织化学表型。治疗上目前尚无统一的标准, 临床上主要参考肺小细胞癌的综合治疗方式, 包括根治性手术、放疗和化疗、新辅助化疗的综合治疗, 但总体预后极差。

参考文献

- Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: a society of gynecologic oncology (SGO) clinical document[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(1): 190-198.
- Shimojo N, Hirokawa YS, Kanayama K, et al. Cytological features of adenocarcinoma admixed with small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix[J]. *Cytojournal*, 2017, 14: 12.
- Cavalcanti MS, Schultheis AM, Ho C, et al. Mixed mesonephric adenocarcinoma and high-grade neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: case description of a previously unreported entity with insights into its molecular pathogenesis[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2017, 36(1): 76-89.
- Ling C, Shen Y. Atypical carcinoid of the uterine cervix accompanying adenocarcinoma in situ[J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(11): 1030.
- Ramalingam P, Malpica A, Deavers MT. Mixed endocervical adenocarcinoma and high-grade neuroendocrine carcinoma of the cervix with ovarian metastasis of the former component: a report of 2 cases[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2012, 31(5): 490-496.
- Emerson RE, Michael H, Wang M, 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.
- Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 530.
- 冯敏, 邹娟, 张燕, 等. 宫颈神经内分泌癌82例临床病理学分析[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(5): 328-333.
FENG Min, ZOU Juan, ZHANG Yan, et al. Neuroendocrine carcinoma of cervix: a clinicopathologic study of 82 cases[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2018, 47(5): 328-333.
- Zhang Q, Xiong Y, Ye J, et al. Influence of clinicopathological characteristics and comprehensive treatment models on the prognosis of small cell carcinoma of the cervix: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0192784.
- Margolis B, Tergas AI, Chen L, et al. Natural history and outcome of neuroendocrine carcinoma of the cervix[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(2): 247-254.
- 王子毅, 吴令英, 姚洪, 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.
WANG Ziyi, WU Lingying, YAO Hong, et al. Clinical analysis of 32 cases with neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix in early-stage disease[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015, 50(3): 198-203.
- 支文雪, 詹阳, 郑兴征, 等. 子宫颈小细胞癌五例临床病理分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(1): 52-55.
ZHI Wenxue, ZHAN Yang, ZHENG Xingzheng, et al. Clinicopathological analysis of five cases of cervical small cell carcinoma[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2019, 54(1): 52-55.
- Wistuba II, Montellano FD, Milchgrub S, et al. Deletions of chromosome 3p are frequent and early events in the pathogenesis of uterine cervical carcinoma[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(15): 3154-3158.
- 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.

本文引用: 王桃丽, 杨珍玉, 陈栋良. 5例宫颈混合性腺癌-神经内分泌癌临床病理特征分析[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(3): 778-783. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.038

Cite this article as: WANG Taoli, YANG Zhenyu, CHEN Dongliang. Clinicopathological analysis of 5 cases of cervical mixed adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(3): 778-783. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.038