

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.039

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.039>

· 临床病例讨论 ·

## HPV18 型相关的宫颈小细胞神经内分泌癌合并原位腺癌及鳞状细胞原位癌 1 例并文献复习

王燕茹<sup>1</sup>, 孙永红<sup>1</sup>, 陈永林<sup>2</sup>

(1. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院病理科, 兰州 730000)

**[摘要]** 人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)持续感染是宫颈鳞状细胞癌及腺癌发生的主要病因, 90%以上的宫颈癌患者可检测出高危型HPV16型及18型感染。宫颈小细胞神经内分泌癌是一种发病率低, 侵袭性高且预后较差的宫颈原发性恶性肿瘤, 其与HPV感染之间的相关性尚不明确。本文报道1例HPV18型感染相关的宫颈小细胞神经内分泌癌合并原位腺癌及鳞状细胞原位癌的罕见病例, 对其诊疗过程进行了详细阐述, 并结合相关文献对宫颈小细胞神经内分泌癌与HPV感染之间的相关性进行了进一步的讨论。

**[关键词]** 宫颈恶性肿瘤; 小细胞神经内分泌癌; 原位腺癌; 鳞状细胞原位癌

## Human papillomavirus type 18 associated small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix combined with adenocarcinoma in situ and squamous cell carcinoma in situ: A case report and literature review

WANG Yanru<sup>1</sup>, SUN Yonghong<sup>1</sup>, CHEN Yonglin<sup>2</sup>

(1. First Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000; 2. Department of Pathology, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**Abstract** Persistent infection of human papillomavirus (HPV) is the main cause of cervical squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, and more than 90% of cervical cancer patients can be detected with infections of high-risk HPV16 and HPV18. Cervical small-cell neuroendocrine carcinoma is a malignant primary cervical tumor with low incidence, high invasiveness and poor prognosis. Its correlation with HPV infection is still unclear. Here, we report a rare case of HPV18 infection related small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix combined with adenocarcinoma in situ and squamous cell carcinoma in situ, and describe the diagnosis and treatment

收稿日期 (Date of reception): 2020-09-25

通信作者 (Corresponding author): 陈永林, Email: pathology88@163.com

基金项目 (Foundation item): 甘肃省卫生行业科研计划项目 (GSWSKY2019-01). This work was supported by Gansu Province Health Industry Scientific Research Project, China (GSWSKY2019-01).

of this disease in detail. Additionally, we reviewed the literature to discuss the association between small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix and HPV infection.

**Keywords** malignant cervical carcinoma; small-cell neuroendocrine carcinoma; adenocarcinoma in situ; squamous cell carcinoma in situ

宫颈小细胞神经内分泌癌(small-cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix, SCNECC)是一种宫颈原发性恶性肿瘤, 预后较差, 极少数病例可出现SCNECC合并宫颈腺癌。宫颈鳞状细胞癌与腺癌的发生与高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)持续感染相关, 但SCNECC与HPV感染之间的相关性尚不明确。有研究<sup>[1]</sup>认为其发生可能同样与HPV感染有关。本文报道1例HPV18型感染相关的SCNECC合并原位腺癌及鳞状细胞原位癌的罕见病例, 以期与临床及病理科医师探讨学习。

## 1 临床资料

患者, 女, 41岁。发现白带增多1年余, 无明显异味。2个月前出现阴道接触性出血, 色鲜红色, 持续1 d。1个月前自觉阴道内有块状物脱出达阴道口, 遂来院就诊, 液基薄层细胞检测(ThinPrep cytologic test, TCT)示鳞状上皮低度病变, 有非典型性细胞, 性质不明; HPV筛查示HPV18型阳性。妇科B超示宫颈肥厚, 宫颈可见稍强回声; 盆腔积液。电子阴道镜示宫颈上唇隆起, 可见平滑淡薄醋白上皮, 碘试验部分阳性。全腹增强CT示宫颈肥大, 右侧壁为著并见异常强化肿物, 累及阴道, 考虑宫颈癌; 盆腔MRI示子宫颈不规则肿块影, 考虑宫颈癌(IIa期), 双侧髂血管旁淋巴结增大。血清肿瘤标志物: 肿瘤相关抗原(cancer antigen, CA)19-9 <0.6 U/mL(正常值<27 U/mL); CA125 20.2 U/mL(正常值<35 U/mL); 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA) 1.3 U/mL(正常值<4.7 U/mL)。宫颈活检: 宫颈9~10点为宫颈鳞状上皮高级别上皮内瘤变; 宫颈11点为原位腺癌伴鳞状上皮高级别上皮内瘤变, 局部累及腺体; 宫颈12点为小细胞恶性肿瘤, 建议行免疫组织化学进一步明确。为评估患者肿瘤远处转移情况, 进行头颅强化MRI, 胸部增强CT以及全身骨显像检查, 结果提示均未见明显异常。患者行广泛性子宫及双侧输卵管、卵巢切除术及盆腔淋巴结清扫术。术后标本送病检。

## 1.1 病理检查

### 1.1.1 大体检查

送检带双侧附件的子宫全切标本1个, 子宫大小7.0 cm × 7.0 cm × 4.0 cm, 宫颈长3.0 cm, 宫颈外口直径4.5 cm, 附阴道壁长1.5 cm, 周径10 cm。临床已沿前壁打开子宫, 前壁肌层厚2.0 cm, 内膜厚0.1 cm, 书页状切开子宫, 肌壁间未见异常。于宫颈9~12点方向可见一隆起型结节状肿物, 大小约为4.0 cm × 4.0 cm × 3.0 cm, 切面灰白、质韧, 边界不清。左侧输卵管长约8.5 cm, 管腔直径为2~8 mm, 浆膜面光滑。左侧卵巢大小3.0 cm × 1.5 cm × 1.5 cm, 表面及切面未见明显异常; 右侧输卵管长8.0 cm, 管腔直径为2~8 mm, 浆膜面光滑。右侧卵巢大小3.5 cm × 1.5 cm × 1.0 cm, 表面及切面未见明显异常。

### 1.1.2 镜检

小细胞恶性肿瘤区域, 由小到中等大小的细胞排列成巢状、梁状或条索状, 呈弥漫性生长, 肿瘤细胞胞质稀少, 核质比高, 细胞核圆形或卵圆形, 染色质呈细颗粒状, 核仁不明显。病变周围可见部分腺细胞不典型增生, 胞质丰富, 细胞核大、深染, 不规则。部分区域也可见鳞状上皮细胞增生累及上皮全层, 核大, 核质比高, 伴核分裂, 其中部分区域累及腺体(图1)。共检出左、右盆腔淋巴结33枚, 盆腔淋巴结转移左、右各1枚。

### 1.1.3 免疫表型

小细胞恶性肿瘤区域: 嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)(+), 突触小泡蛋白(synaptophysin, Syn)(+)(图2A), CD56(+), 神经特异性烯醇(neuron specific enolase, NSE)(+)(图2B), CD99(+)(图2C), P16(+)(图2D), Ki67(>90%), P53(20%), CD31(示找到血管内癌栓), D2-40(示找到淋巴管内癌栓); 原位腺癌区域: 低分子量细胞角蛋白(low molecular weight cytokeratin, CKL)(+), CEA(+), 细胞角蛋白(cytokeratin, CK)8/18(+), P16(+)(图2E), Ki-67(80%), P53(-); 鳞状细胞原位癌并累及腺体区域: P63(+), 高分子量细胞角蛋白(high molecular weight cytokeratin, CKH)(+), P16(+)(图

2F), CKL(-), CEA(-), Ki67(80%), P53(-)。

#### 1.1.1.4 病理诊断

形态学及免疫组织化学结果支持混合型小细胞神经内分泌癌合并原位腺癌及鳞状细胞原位癌并累及腺体。此外,使用HPV基因分型(28型)检测试剂盒(PCR-膜杂交法)对3种肿瘤成分分别进行检测,包括18种高危型(HPV16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82),10种低危型(HPV6、11、40、42、43、44、54、61、81、83)。HPV分型检测结果显示:小细胞神经内分泌癌区域、原位腺癌区域及鳞状细胞原位癌区域HPV18型均为阳性,其他各亚型均为阴性。术前对患者肿瘤远处转移情况进

行评估,未见明显异常,遂行广泛性子宫及双侧输卵管、卵巢切除术及盆腔淋巴结清扫术,术后给予紫杉醇脂质体270 mg+洛铂45 mg方案进行6个疗程化疗(以下简称化疗),化疗结束后进行术后放射治疗(以下简称放疗)。放疗范围:定位CT勾画靶区,临床靶区(clinical target volume, CTV)包括髂总、髂内、髂外、骶前,闭孔淋巴引流区,宫旁组织及阴道残端3 cm,计划靶区(planning target volume, PTV)为CTV外放0.5 cm;放疗剂量:靶剂量(dose of target, DT)4 500 cGy/25次/5周;剂量分割方式:180 cGy/次,5次/周。术后随访11个月,患者状态良好,术后定期复查,未见肿瘤复发及转移。

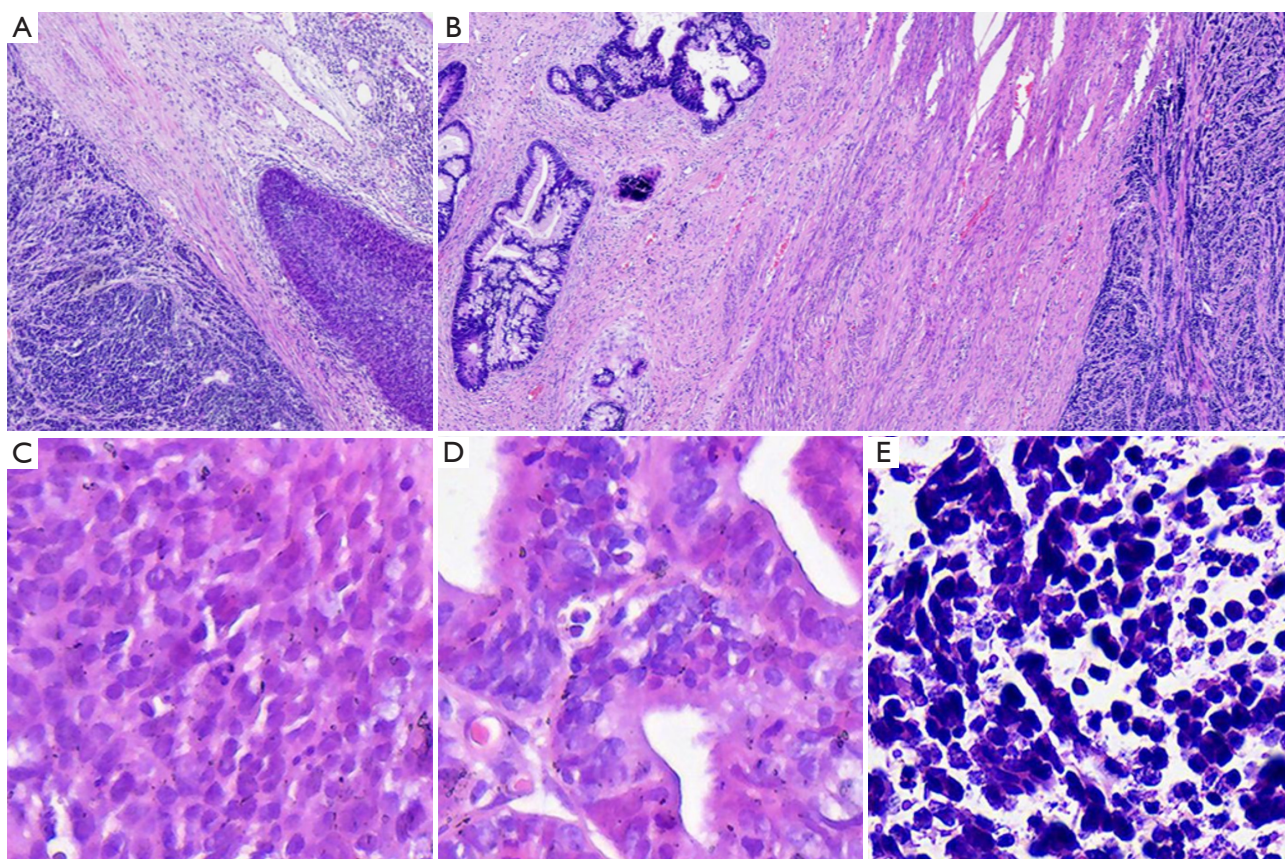


图1 宫颈小细胞神经内分泌癌合并原位腺癌及鳞状细胞癌

**Figure 1** Small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix combined with adenocarcinoma in situ and squamous cell carcinoma in situ

(A)小细胞神经内分泌癌+鳞状细胞原位癌累及腺体(HE染色,  $\times 40$ ); (B)小细胞神经内分泌癌+原位腺癌(HE染色,  $\times 40$ ); (C)宫颈鳞状细胞原位癌(HE染色,  $\times 400$ ); (D)宫颈原位腺癌(HE染色,  $\times 400$ ); (E)宫颈小细胞神经内分泌癌(HE染色,  $\times 400$ )。

(A) Small-cell neuroendocrine carcinoma and squamous cell carcinoma in situ involving the gland (HE staining,  $\times 40$ ); (B) Small-cell neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma in situ (HE staining,  $\times 40$ ); (C) Squamous cell carcinoma in situ of the cervix (HE staining,  $\times 400$ ); (D) Adenocarcinoma in situ of the cervix (HE staining,  $\times 400$ ); (E) Small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix (HE staining,  $\times 400$ ).

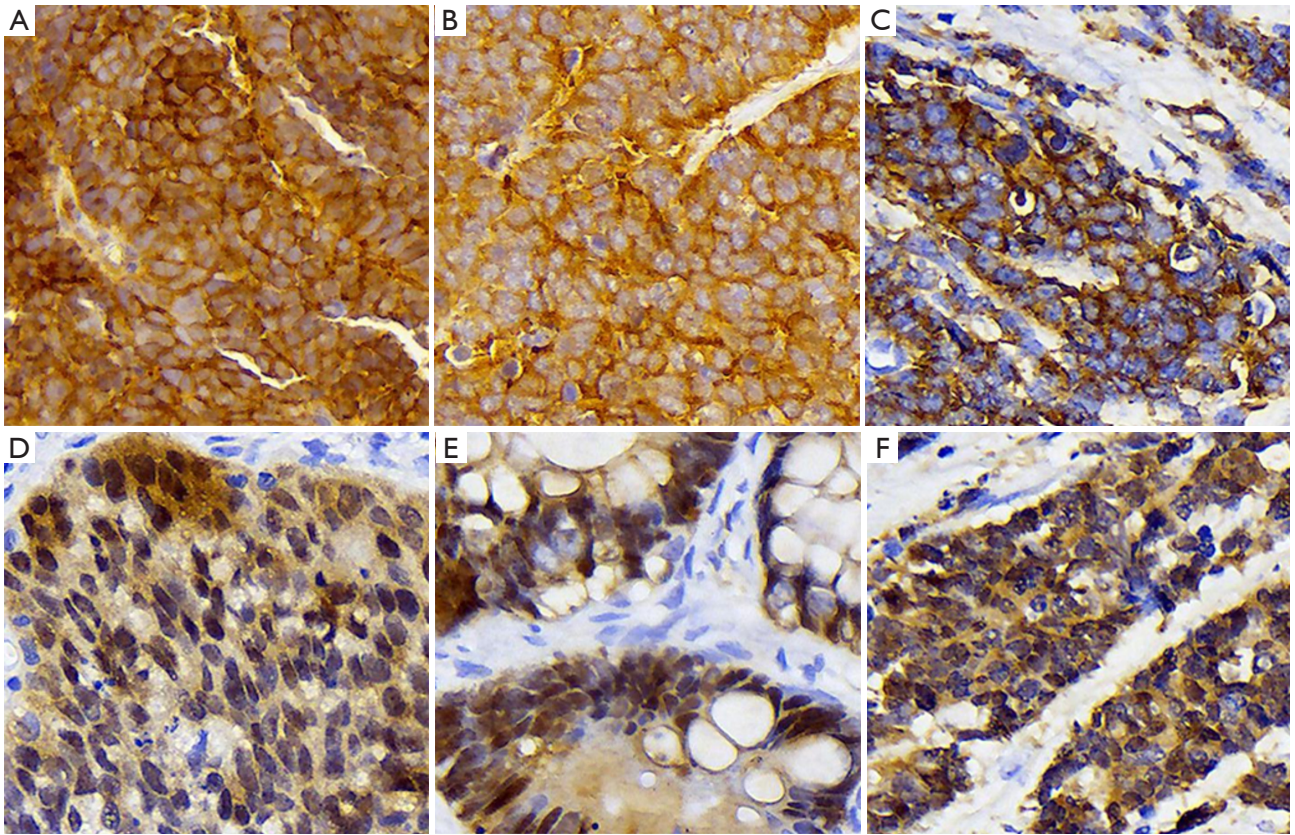


图2 宫颈小细胞神经内分泌癌合并原位腺癌及鳞状细胞癌

Figure 2 Small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix combined with adenocarcinoma in situ and squamous cell carcinoma in situ

(A)小细胞神经内分泌癌区域Syn强阳性(免疫组织化学染色,  $\times 400$ ); (B)小细胞神经内分泌癌区域NSE强阳性(免疫组织化学染色,  $\times 400$ ); (C)小细胞神经内分泌癌区域CD99强阳性(免疫组织化学染色,  $\times 400$ ); (D)小细胞神经内分泌癌区域P16强阳性(免疫组织化学染色,  $\times 400$ ); (E)原位腺癌区域P16强阳性(免疫组织化学染色,  $\times 400$ ); (F)鳞状细胞原位癌区域P16强阳性(免疫组织化学染色,  $\times 400$ )。

(A) Syn is strongly positive in small-cell neuroendocrine carcinoma (immunohistochemical staining,  $\times 400$ ); (B) NSE is strongly positive in small-cell neuroendocrine carcinoma (immunohistochemical staining,  $\times 400$ ); (C) CD99 is strongly positive in small-cell neuroendocrine carcinoma (immunohistochemical staining,  $\times 400$ ); (D) P16 is strongly positive in small-cell neuroendocrine carcinoma (immunohistochemical staining,  $\times 400$ ); (E) P16 is strongly positive in adenocarcinoma in situ (immunohistochemical staining,  $\times 400$ ); (F) P16 strongly positive in squamous cell carcinoma in situ (immunohistochemical staining,  $\times 400$ ).

## 2 讨论

SCNECC是一种罕见的宫颈原发性恶性肿瘤,其发病率占宫颈恶性肿瘤的0.5%~1%<sup>[2]</sup>。SCNECC具有高度侵袭性,发病早期极易发生间质浸润,且少有宫颈上皮细胞浸润,行宫颈筛查时极易发生漏诊,确诊时多为中晚期<sup>[3]</sup>。SCNECC早期即可发生远处及淋巴结转移,预后极差,5年生存率仅为36%<sup>[4]</sup>。有研究<sup>[5]</sup>认为:SCNECC的发生最有可能起源于子宫颈内的神经内分泌细胞或来自于向神经内分泌化生的子宫颈上皮内的多能储备细胞。文献<sup>[6]</sup>指出:SCNECC多以单纯的形式

存在,有时可合并其他类型的肿瘤,以腺癌最为常见。但SCNECC同时合并鳞状细胞癌及腺癌的病例还未见相关文献报道。在此,本文报道1例SCNECC合并原位腺癌及鳞状细胞原位癌累及腺体的病例。

绝大多数宫颈癌的发生与高危型HPV持续感染相关,90%以上的宫颈癌患者可检测出高危型HPV16型或HPV18型感染,但关于SCNECC的发生机制尚不明确。越来越多的研究<sup>[1,7]</sup>指出:大部分SCNECC与HPV感染密切相关。荟萃分析<sup>[7-8]</sup>结果显示:在SCNECC的肿瘤细胞中可检测出HPV16型或HPV18型DNA,且以HPV18型为主,表明

SCNECC的发生与HPV感染相关,且SCNECC肿瘤细胞免疫组织化学染色呈P16弥漫阳性。本例患者同样存在HPV18感染,在SCNECC区域、原位腺癌及鳞状细胞原位癌区域均检测到HPV18型DNA,且这3种肿瘤成分免疫组织化学染色均呈P16弥漫阳性。混合性SCNECC合并原位腺癌及鳞状细胞原位癌这种不同寻常的结合方式可能不是巧合,而是由于具有相同的起源,同SCNECC合并腺癌发生一样<sup>[9]</sup>,可能与HPV感染子宫颈多能储备细胞有关。这3种肿瘤成分中均检测出HPV18型DNA,且免疫组织化学染色均呈P16弥漫阳性,这为HPV感染子宫颈多能储备细胞导致不同组织类型癌症种类同时发生的解释提供了依据。当然,对于同时发生于子宫颈的不同肿瘤类型是否具有共同起源需要更多的研究进行论证。宫颈鳞状细胞癌及腺癌的发生均已被证实与HPV感染相关,但其与SCNECC发生的关系尚未明确。因此,明确SCNECC的病因及发生机制对有效预防肿瘤的发生具有重要意义。宫颈疫苗的普及可有效预防HPV感染相关的SCNECC或混合性SCNECC合并腺癌(或鳞状细胞癌)类恶性疾病的发生<sup>[7]</sup>。

混合性SCNECC合并原位腺癌及鳞状细胞原位癌可通过光镜、电镜及免疫组织化学协助诊断,但是SCNECC区域应注意与非霍奇金淋巴瘤、间质肉瘤及部分宫颈小细胞鳞癌相鉴别<sup>[3]</sup>。本例患者在小细胞恶性肿瘤区域CgA、Syn、CD56、NSE等神经内分泌肿瘤标志物均为阳性,且结合影像学资料可排除转移性神经内分泌肿瘤,证实该患者为宫颈原发的小细胞神经内分泌肿瘤同时合并原位腺癌及鳞状细胞原位癌。

患者腺癌区域与鳞状细胞癌区域均为原位癌,未见浸润及转移,因此评估患者预后主要以小细胞癌区域为主。有研究<sup>[4]</sup>指出:年龄、淋巴结转移、血管淋巴管间隙浸润(lymphovascular space invasion, LVSI)及肿瘤大小均为SCNECC的独立预后因素,且淋巴结转移情况已成为国际妇产科联合会(the International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期的重要依据<sup>[10]</sup>。本例患者肿瘤最大径为4 cm,但已发生淋巴结转移,FIGO分期为IIIC1期,且LVSI阳性,存在较多不良预后因素。因此,对于患者的预后情况,临床医师应结合各项检查指标及患者的身体素质进行综合考量,为患者提供更合适的治疗方案。

SCNECC同时合并腺癌及鳞状细胞癌的患者多以治疗SCNECC为主。由于SCNECC的发病率低,疾病进展快,病死率高,目前尚未形成标准

治疗方案和治疗指南。美国妇科肿瘤学会(Society of Gynecologic Oncology, SGO)、妇科癌症协会(Gynaecological Cancer Intergroup, GCIG)及MD安德森癌症中心建议对所有SCNECC行多模式治疗,即将手术、放疗和化疗进行组合,对于肿瘤直径 $\leq 4$  cm且影像学未提示淋巴结肿大的早期(I~IIA期)患者,建议行根治性手术,术后辅助化疗。依托泊苷联合顺铂(EP化疗方案)或紫杉醇联合铂类(TP化疗方案)是现阶段较为推荐的化疗方案;肿瘤直径 $>4$  cm的患者可先接受新辅助治疗,再进行手术治疗,并推荐依托泊苷联合顺铂作为SCNECC的基础化疗方案。MD安德森癌症中心建议对早期SCNECC患者行术后辅助EP化疗方案2~4个疗程,而晚期患者应完成4~6个疗程。Cox回归模型多因素分析<sup>[11]</sup>显示:化疗疗程是SCNECC患者总生存期(overall survival, OS)的独立预后影响因素。因此,对于可耐受放疗及化疗的患者,术后应给予足够剂量及充分疗程的治疗,以防止疾病进展;对于无法进行根治性手术切除的患者,建议化疗联合放疗。另有研究<sup>[11-13]</sup>表明:术后辅助放疗可提高盆腔的局部控制率,且放疗是影响SCNECC患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)的独立影响因素。因此,放疗可能对延长患者PFS有益。此外,基因检测也可为SCNECC治疗提供潜在的分子及免疫治疗靶点。有报道<sup>[14]</sup>指出:采用曲美替尼治疗1例伴有KRAS突变的复发性SCNECC患者,获得了完全缓解;纳武单抗也使1例复发性、转移性SCNECC患者获得了完全缓解<sup>[15]</sup>。虽然靶向药物治疗及免疫治疗的相关报道及临床应用较少,但也为SCNECC的治疗提供了新的治疗思路。SCNECC易发生骨、肺、肝、脑等部位的转移。本例患者在结合影像学资料排除远处转移的可能性后,采用广泛性子宫颈及双侧输卵管、卵巢切除术及盆腔淋巴结清扫术,术后给予紫杉醇脂质体270 mg+洛铂45 mg方案进行6个疗程的化疗,化疗结束后进行了术后放疗。术后随访11个月,患者状态良好,术后定期复查,未见肿瘤复发及转移。

综上所述,因HPV18型感染相关的SCNECC同时合并原位腺癌及鳞状细胞原位癌的病例较为罕见,且宫颈小细胞癌的发生率较低,未形成标准的治疗体系,因此希望能和临床及病理科医师分享该病例,共同探讨其发生机制及治疗方案。越来越多的报道指出宫颈小细胞癌的发生与高危型HPV感染相关,宫颈癌疫苗的推广将有效预防该恶性疾病的发生,当然这还需要更多的研究进一步明确。

## 参考文献

1. Xing D, Zheng G, Schoolmeester JK, et al. Next-generation sequencing reveals recurrent somatic mutations in small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(6): 750-760.
2. Pujani M, Singh K, Chauhan V, et al. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix masquerading as a cervical fibroid: Report of a rare entity[J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2018, 18(1): e100-e103.
3. 代艳梅, 陈建玲. 宫颈小细胞神经内分泌癌的诊断及临床治疗研究进展[J]. *中外医学研究*, 2017, 15(34): 160-162.  
DAI Yanmei, CHEN Janling. Research progress in diagnosis and clinical treatment of cervical small cell neuroendocrine carcinoma[J]. *Chinese and Foreign Medical Research*, 2017, 15(34): 160-162.
4. Salvo G, Gonzalez Martin A, Gonzales NR, et al. Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(6): 986-995.
5. 高婉婉, 张帆. 子宫颈混合性腺神经内分泌癌1例并文献复习[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(8): 977-979.  
GAO Wanwan, ZHANG Fan. Mixed adenoneuroendocrine carcinomas of the cervix: A case report and literature review[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2019, 35(8): 977-979.
6. 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.
7. Castle PE, Pierz A, Stoler MH. A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(2): 422-429.
8. Small W Jr, Bacon MA, Bajaj A, et al. Cervical cancer: A global health crisis[J]. *Cancer*, 2017, 123(13): 2404-2412.
9. Alphantery C, Dagrada G, Frattini M, et al. Neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix associated with endocervical adenocarcinoma: A case report[J]. *Acta Cytol*, 2007, 51(4): 589-593.
10. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143 Suppl 2: 22-36.
11. 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.
12. 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.
13. Reed NS, Pautier P, Ávall-Lundqvist E, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian small cell cancers[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(9 Suppl 3): S30-S34.
14. Lyons YA, Frumovitz M, Soliman PT. Response to MEK inhibitor in small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix with a KRAS mutation[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2014, 10: 28-29.
15. Paraghamian SE, Longoria TC, Eskander RN. 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.

本文引用: 王燕茹, 孙永红, 陈永林. HPV18型相关的宫颈小细胞神经内分泌癌合并原位腺癌及鳞状细胞原位癌1例并文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(12): 2995-3000. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.039

**Cite this article as:** WANG Yanru, SUN Yonghong, CHEN Yonglin. Human papillomavirus type 18 associated small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix combined with adenocarcinoma in situ and squamous cell carcinoma in situ: A case report and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(12): 2995-3000. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.039