

原发性宫颈小细胞癌临床病理分析

庄 圆^{1,3}, 李俊东¹, 云径平², 侯景辉², 朱安娜¹, 徐漫漫¹

(中山大学肿瘤防治中心//华南肿瘤学国家重点实验室, 1.妇科, 2.病理科, 广东 广州 510060; 3.中山大学附属第五医院, 广东 珠海 519000)

摘要:【目的】探讨宫颈小细胞癌(SCCC)的临床病理特征及预后因素。【方法】收集中山大学肿瘤防治中心 1996 年至 2008 年宫颈癌病例 4 075 例, 25 例为宫颈小细胞癌, 其中临床病理资料完整者 24 例。回顾性分析总结患者年龄、症状、疾病 FIGO 分期、肿瘤大小、治疗方案及预后。应用免疫组化技术检测宫颈小细胞中 CK、EMA、NSE、Syn、CgA、CD56、TTF-1 和 S100 的表达, 并分析其特征。【结果】24 例病例的中位年龄为 44.8 岁。中位生存时间为初次确诊后 19.2 月。病理资料显示 18 例为单纯宫颈小细胞癌, 6 例为宫颈小细胞癌合并其他类型宫颈恶性肿瘤。此 24 例 SCCC 免疫组化显示: NSE 100.0%, Syn 95.8%, CD56 66.7%, CgA 79.2%, TTF-1 37.5%, EMA 83.3%, CK 66.7% 及 S100 8.3%。【结论】SCCC 为宫颈上皮恶性肿瘤罕见的一种类型, 发病率低, 恶性程度高, 预后差。治疗以手术为主, 辅以其他方法治疗。免疫组织化学研究显示: NSE、Syn、CD56 及 CgA 的联合检测有提高病理诊断意义。

关键词: 宫颈恶性肿瘤; 小细胞癌; 免疫组化

中图分类号: R73 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2011)03-0389-05

A Clinicopathologic Study of Primary Small Cell Carcinoma of the Uterine Cervix

ZHUANG Yuan¹, LI Jun-Dong¹, YUN Jing-ping², HOU Jing-hui², ZHU An-na¹, XU Man-man¹

(1. Gynecological Surgery, 2. Pathology Department, State Key Laboratory of Oncology in Southern China// Cancer Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; 3. The Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, China)

Abstract: 【Objective】 To study the clinicopathological characterises of small cell carcinoma of the cervix (SCCC) and the factors for prognosis. 【Method】 We collected all the cases of cervical carcinoma during 1996 and 2008. Among these, there were 25 cases of SCCC, and 24 cases were confirmed as SCCC with complete data. Patients' age, presenting symptoms, disease stage, tumour size, treatment and follow-up were reported. Histological features were observed and immunohistochemical detection of cytokeratin (CK), epithelial membrane antigen (EMA), neuron specific enolase (NSE), synaptophysin (Syn), chromogranin A (CgA), neuronal cell adhesion molecules (CD56), thyroid transcriptional factor-1 (TTF-1) and S100 protein (S100) was performed. 【Result】 The median age of patients in this study was 44.8 years old. The median patient survival time was 19.2 months after diagnosis. Histologically, there were 18 homogenous SCCC samples and 6 samples comprised of SCCC and other histological categories. The percentages of SCCC with positive immunoreactivity were, NSE 100.0%, Syn 95.8%, CD56 66.7%, CgA 79.2%, TTF-1 37.5%, EMA 83.3%, CK 66.7%, and S100 8.3%. 【Conclusion】 SCCC was a kind of malignant tumour on cervical epithelium. It was rare, aggressive and with poor prognosis. The main treatment was operation, assisted with other methods. Pathological study showed high proportion of positive labelling of NSE, Syn, CD56 and CgA. Combinate detection of these four markers would be valuable for diagnosis.

Key words: cervical carcinoma; small cell carcinoma; immunohistochemistry

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(3): 389-393]

原发性宫颈小细胞癌 (small cell carcinoma of cervix, SCCC) 为原发性宫颈高度恶性神经内分泌

肿瘤^[1]。1958 年 Wentz 等首次报道了 SCCC。1994 年 Abeler 等报道 SCCC 共 26 例, 其发病率低, 约

收稿日期: 2010-08-09

基金项目: 广东省科技计划项目 (2009B030801021)

作者简介: 庄园, 硕士研究生, E-mail: zyuang20022002@yahoo.com.cn; * 通信作者: 李俊东, 副主任医师, E-mail: gzjundong@yahoo.com.cn

占宫颈恶性肿瘤的 1% ~ 6%，平均发病率为 0.06%^[2]。SCCC 恶性程度高，预后差，临床特征与肺小细胞癌^[3]、乳腺小细胞癌^[4]、肝小细胞癌^[5]、胃小细胞癌^[6]、肠小细胞癌^[7]、前列腺小细胞癌^[8]、膀胱小细胞癌^[9]、肾小细胞癌^[10]、食管小细胞癌^[11]相似。多数报道认为神经内分泌相关免疫学指标包括 NSE、Syn、CgA 在小细胞癌中高表达^[12]。2007 年云径平等报道 CD56 在食管小细胞癌中高表达，可能为小细胞癌诊断的相关指标^[1]。2009 年 Perner 等^[13]报道 TTF-1 在肺小细胞癌中高表达，在肺非小细胞癌中低表达，可能为肺小细胞癌与肺非小细胞癌的鉴别指标之一。本研究通过回顾 24 例 SCCC 的临床病理资料，加强对 SCCC 的认识，同时分析上述免疫学指标在 SCCC 中表达情况。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾分析中山大学肿瘤防治中心妇科 1996 年 1 月至 2008 年 12 月收治 4075 例宫颈恶性肿瘤病例，其中 25 例为 SCCC(0.61%)。临床病理资料完整者 24 例，经我中心病理医生再次阅片确认，查阅病历资料，排除其他器官恶性肿瘤。临床病理资料回顾包括：患者年龄、症状及症状持续时间、宫颈活检结果、临床 FIGO 分期、治疗方案、随访结果。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂 CK、EMA、NSE、Syn、CgA、CD56、TTF-1 和 S100 抗体均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2.2 免疫组化步骤 采用第二代 Histostain-Plus 试剂盒，用 LAB-SA (标记链亲和素/亲和素-生物素)染色方法进行实验。石蜡切片脱蜡。室温孵育 3 min，以消除内源性过氧化物酶的活性。蒸馏水冲洗，PBS 浸泡 5 min，置于 0.01 mol/L 枸橼酸盐缓冲液微波炉进行抗原修复 30 min。正常山羊血清(PBS 稀释)封闭，室温孵育 10 min。倾去血清，勿洗，滴加一抗工作液，4℃孵育 24 h。PBS 冲洗，5 min × 3 次。滴加第 2 代辣根酶标记链霉卵白素工作液，37℃孵育 40 min。PBS 冲洗，5 min × 3 次。显色剂显色(DAB)。自来水充分冲洗，苏木素复染，封片。

1.2.3 结果判定 阳性备用切片作阳性对照，用 PBS 代替一抗作阴性对照。镜下观察：细胞膜、胞浆或细胞核出现棕黄色或棕色颗粒为阳性染色，CK、EMA、NSE、Syn 及 CgA 表达于肿瘤细胞胞浆，TTF-1 表达于细胞核，CD56 表达于细胞膜，S100 在细胞核及细胞浆中都有表达。根据整张切片中阳性细胞占全部细胞的比例：无表达为(-)；阳性细胞数 < 10% 为 (+)；阳性细胞数 10%~50% 为 (++)；阳性细胞数 > 50% 为 (+++)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件包。分析临床特征：年龄、肿瘤大小、临床 FIGO 分期及上述 8 项免疫指标与 SCCC 预后关系。其中年龄分为 ≤ 40 岁和 > 40 岁两组；肿瘤大小分为 ≤ 4 cm 和 > 4 cm 两组；临床分期分为 FIGO I 期和 FIGO II 期两组；各项免疫指标分为阴性和阳性两组。数据资料的比较采用生存分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

1996 年至 2008 年间，我中心 25 例诊断为 SCCC，占期间诊断为妇科恶性肿瘤患者的 0.61% (25/4075)。其中资料完整者 24 例，中位年龄为 44.8 岁(24 ~ 65 岁)。临床症状多数为不规则阴道出血或接触性出血(22 例，占 91.7%)。症状持续时间为 7 d 至 2 年不等，平均为 3.3 月。临床分期为 FIGO I b1 期至 FIGO II b 期。肿瘤大小 1.5 cm 至 6.0 cm 不等，平均为 4.0 cm(表 1)。

表 1 24 例宫颈小细胞癌(SCCC)临床病理特征

Table 1 The clinicopathological characteristic of 24 cases of cervical small cell carcinoma(SCCC)

	Mean value	Standard deviation
Age/years	24.0	10.1
Tumor size/cm	4.0	1.3
Follow-up/months	21.3	25.9

2.2 病理特征

24 例 SCCC 患者，肿瘤均局限于盆腔，临床未提示远处转移。24 例患者均经宫颈活检病理确诊。其中 20 例行手术治疗，术后提示淋巴结转移者 7 例。肿瘤组织显微镜下共同病理表现为大小形态一致的小圆形、卵圆形或纺锤形细胞，细胞间排列

紧密、分界不清、细胞小、胞浆少、核分裂像多见,核仁不明显或缺失(图1,2)。本研究中18例为单纯小细胞癌,6例为小细胞癌合并腺癌或腺鳞癌。

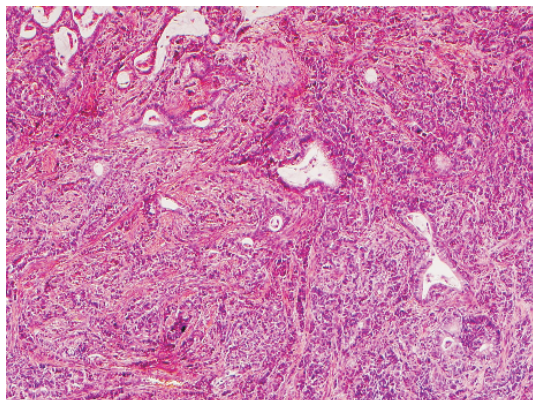


图1 宫颈小细胞癌

Fig.1 Cervical small cell carcinoma (HE × 40)

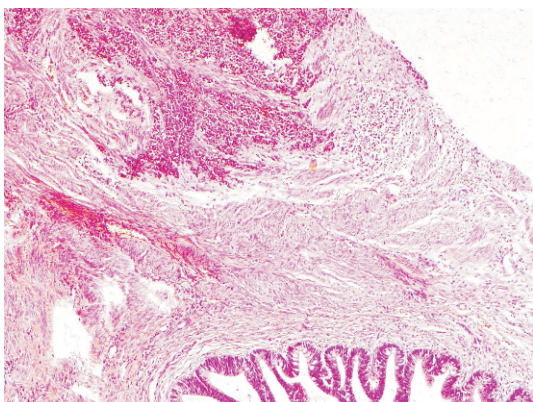


图2 宫颈小细胞癌合并腺癌

Fig.2 SCCC mixed with adenocarcinoma (HE × 40)

2.3 免疫学特征

24例SCCC病理组织均经免疫组化检测CK、EMA、NSE、Syn、CgA、CD56、TTF-1、S100的表达水平(图3,4)。结果显示各项免疫指标阳性率为NSE 100.0%, Syn 95.8%, CD56 66.7%, CgA 79.2%, TTF-1 37.5%, EMA 83.3%, CK 66.7%, S100 8.3%。

2.4 治疗方案

24例SCCC患者中,23例经过综合治疗,包括手术、化疗或放疗。1例仅经宫颈活检确诊,未经治疗(表1)。6例先后接受手术、化疗及放疗,12例先后接受手术及化疗,1例先后接受化疗及放疗,1例先后接受手术及放疗,1例仅接受手术治疗,2例仅接受化疗。

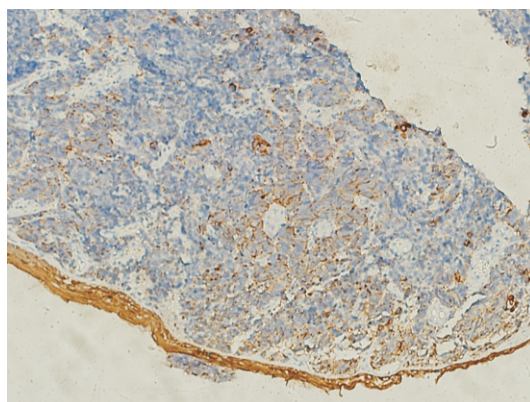


图3 CK在宫颈小细胞癌中的表达

Fig.3 Positive labelling of CK in SCCC(+++)

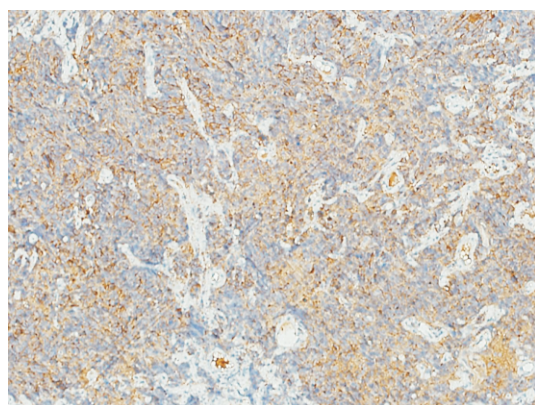


图4 NSE在宫颈小细胞癌中的表达

Fig.4 Positive labelling of NSE in SCCC(+++)

2.5 随访结果

本研究中24例SCCC随访期为最初诊断时间到2008年12月。中位生存时间为21.3月。最短生存时间为1月,最长生存时间为98月。

2.6 统计分析

生存分析包括患者年龄、肿瘤大小、FIGO分期及8项免疫指标与预后关系。统计分析显示上述各项因素与预后无显著相关性。

3 讨论

宫颈小细胞癌(SCCC)是一种罕见的宫颈恶性肿瘤,约占子宫颈恶性肿瘤的1%~6.5%^[1,14-16]。本研究中SCCC占同期我中心宫颈恶性肿瘤4075例中的0.61%。中位发病年龄为44.8岁,与既往文献报道中位发病年龄45岁较一致^[1]。主要症状为阴道不规则出血或接触性出血,占91.7%(22/24),与既往文献报道一致^[17]。

SCCC 的诊断依靠宫颈组织病理。镜下表现与肺小细胞癌及食管小细胞癌相似,肿瘤细胞呈片状、巢状、小梁状或弥漫排列,伴大量坏死,肿瘤细胞比淋巴细胞稍大,为大小形态一致的小圆形、卵圆形或纺锤形细胞,细胞间排列紧密、分界不清、细胞小、胞浆少、核分裂像多见,核仁不明显或缺失。SCCC 可单发,也可合并鳞癌或腺癌^[18]。本研究中 24 例病例,其中 6 例为小细胞癌合并腺癌或腺鳞癌,无合并鳞癌者。镜下小细胞癌与腺癌两种组织类型间无明显过渡结构提示恶变可能来源于某种具有多分化潜能的细胞。

免疫组化显示 4 项神经内分泌相关指标: Syn、CD56、NSE 及 CgA 在 SCCC 中表达水平高,与 2005 年日本 Tsunoda 等^[14]报道宫颈小细胞癌组织中免疫指标阳性结果 NSE 81.8%, Syn 72.7%, CgA 63.6% 相一致。与文献报道神经内分泌免疫指标在食管小细胞癌及肺小细胞癌中的表达相一致。文献报道宫颈鳞癌、腺癌、腺鳞癌的免疫指标显示,上述标志物表达水平较低^[19]。所以,本研究认为 Syn、CD56、NSE 及 CgA 可能为各种组织来源小细胞癌诊断的特异性指标。此观点尚需进一步更多样本的对照研究。文献报道认为 TTF-1 是一种细胞核转录因子,在肺外器官的小细胞癌中高表达^[11,20]。本研究中 TTF-1 阳性率仅为 37.5%,与上述文献报道差异较大。本研究中 EMA 阳性率为 83.3%,明显高于既往文献报道 EMA 在食管小细胞癌中的表达水平^[11,20]。

TTF-1 是 NKY.2 转录基因家族成员之一,在胚胎发育过程中,TTF-1 在肺部、甲状腺和腹侧前脑等处表达,是这些器官发育过程的重要调控基因^[21]。TTF-1 的分布有较严格的组织特异性,现有学者将 TTF-1 视为一个甲状腺或肺组织起源肿瘤的分子标记物,在甲状腺或肺肿瘤的鉴别诊断中有很好的应用价值^[22]。作者认为 TTF-1 在小细胞肺癌中高表达与其基因特异性相关,在宫颈小细胞癌中可能无此相关性。

EMA 为乳球蛋白中提取的抗原成分,存在于上皮细胞中。EMA 组织分布特点是一般限于上皮细胞的腔缘表面膜,细胞基底面及侧面胞膜无 EMA 分布^[23]。一些学者用 EMA 多克隆及单克隆抗体鉴别上皮源性肿瘤与其它肿瘤。结果表明,其在乳腺癌、胰腺癌、胆管细胞癌、肺鳞癌、肺腺癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、恶性间皮瘤等上皮

源性肿瘤为阳性;而基底细胞癌、黑色素瘤、中枢及外周系统肿瘤、各种结缔组织肿瘤中为阴性^[24]。作者认为 EMA 在宫颈小细胞癌中高表达与 CK 有相似意义,提示宫颈小细胞癌起源于宫颈上皮。本研究中免疫指标 TTF-1 和 EMA 对于小细胞癌诊断及预后的意义尚不十分明确,有待进一步研究。

SCCC 的治疗包括手术、化疗、放疗及综合治疗。鉴于本研究中病例数较少,未行统计学分析明确上述辅助治疗与疾病预后相关性。既往文献报道,SCCC 治疗应以手术为主综合治疗。其中,化疗可能是改善预后的关键因素^[12]。

既往文献报道,不同医院及研究中心研究提示 SCCC 为一种预后差的恶性肿瘤。1998 年堪萨斯州大学研究显示 SCCC FIGO Ib 期平均生存时间为 22.3 个月;FIGO II 期平均生存时间为 40 个月;FIGO III 期平均生存时间为 8 个月;FIGO IV 期平均生存时间为 19.2 个月^[25]。本研究中 24 例患者平均生存时间为初次就诊后 21.3 个月。2 年生存率为 47.1%,5 年生存率为 18.8%。

总之,综合既往文献及本研究结果,宫颈小细胞癌是一种罕见类型肿瘤,病理形态与肺小细胞癌及其他肺外器官小细胞癌相似。肿瘤组织中 Syn、CD56、CgA 及 NSE 高表达,提示其可能为 SCCC 诊断的特异性指标。SCCC 应以手术为主综合治疗,SCCC 观察至今预后极差,尚待进一步研究,寻求更有效地治疗方案。

参考文献:

- [1] Sykes AJ, Shanks JH, Davidson SE. Small cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological review[J]. *Int J Oncol*, 1999, 14(2): 381-386.
- [2] Abeler VM, Holm R, Nesland JM, et al. Small cell carcinoma of the cervix: A clinicopathologic study of 26 patients[J]. *Cancer*, 1994, 73(3): 672-677.
- [3] Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens [J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26(9): 1184-1197.
- [4] Shin SJ, Delellis RA, Ying L, et al. Small cell carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study of nine patients [J]. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24(9): 1231-1238.
- [5] Choi SJ, Kim JM, Han JY, et al. Extrapulmonary small cell carcinoma of the liver: clinicopathological and

- immunohistochemical findings[J]. *Yonsei Med J*, 2007, 48(6): 1066-1071.
- [6] Kusayanagi S, Konishi K, Miyasaka N, et al. Primary small cell carcinoma of the stomach[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18(6): 743-747.
- [7] Yasui O, Tsukamoto F, Kudo K. Small cell undifferentiated carcinoma of the ascending colon with rapid enlargement after resection: report of a case and review of the literature[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2006, 209(4): 361-367.
- [8] Hanazawa K, Higashi N, Kawachi Y, et al. Small cell carcinoma of the prostate with hypercalcemia [J]. *Int J Urol*, 2005, 12(1): 108-110.
- [9] Jones TD, Kernek KM, Yang XJ, et al. Thyroid transcription factor 1 expression in small cell carcinoma of the urinary bladder: an immunohistochemical profile of 44 cases[J]. *Hum Pathol*, 2005, 36(7): 718-723.
- [10] Majhail NS, Elson P, Bukowski RM. Therapy and outcome of small cell carcinoma of the kidney: report of two cases and a systematic review of the literature [J]. *Cancer*, 2003, 97(6): 1436-1441.
- [11] Yun JP, Zhang MF, Hou JH, et al. Primary small cell carcinoma of the esophagus: clinicopathologic and immunohistochemical features of 21 cases [J]. *BMC Cancer*, 2007, 7(1): 38-45.
- [12] Cheng M, Wu LY, Bai P, et al. Clinicopathologic characteristics of eight patients with small cell carcinoma of the cervix[J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2008, 43(3): 189-192.
- [13] Perner S, Wagner PL, Solterman A, et al. TTF1 expression in non-small cell lung carcinoma: association with TTF1 gene amplification and improved survival[J]. *J Pathol*, 2009, 217(1): 65-72.
- [14] Tsunoda S, Jobo J, Arai M, et al. Small-cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 11 cases[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(2): 295-300.
- [15] Ishida GM, Kato N, Hayasaka T, et al. Small cell neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix: a histological, immunohistochemical, and molecular genetic study[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2004, 23(4): 366-372.
- [16] Chan JK, Loizzi V, Burger KA, et al. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis[J]. *Cancer*, 2003, 97(3): 568-574.
- [17] Conner MG, Richter H, Moran CA, et al. Small cell carcinoma of the cervix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 23 cases [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2002, 6(6): 345-348.
- [18] 吴梅婧,陈丽荣,孙文勇,等. 子宫颈小细胞癌临床与病理研究[J]. *浙江预防医学*, 2008, 34(09): 126-129.
- [19] Chavez-Blanco A, Taja-chayeb L, Cetina L, et al. Neuroendocrine marker expression in cervical carcinomas of non-small cell type [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2002, 21(4): 368-374.
- [20] Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, et al. Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other extrapulmonary neuroendocrine tumors[J]. *Mod Pathol*, 2000, 13(3): 238-242.
- [21] Niimi T, Keck-Waggoner CL, Popescu NC, et al. UGRP1, a uteroglobin/Clara cell secretory protein-related protein, is a novel lung-enriched downstream target gene for the T/EBP/NKX2.1 homeodomain transcription factor[J]. *Mol Endocrinol*, 2001, 15(11): 2021-2036.
- [22] Ordonez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24(9): 1217-1223.
- [23] 童伟,刘顺寿,玉寒冰. P-糖蛋白在食管鳞癌组织中表达及临床意义[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2008, 21(05): 234-238.
- [24] 吉亚南,宋静慧. Application of Epithelial Membrane Antigen and Cytokeratin in Micrometastasis of Epithelial Tumors[J]. *内蒙古医学杂志*, 2006, 34(03): 567-569.
- [25] Weed JC, Shoup B, Tawfik O. Small cell carcinoma of the cervix: a clinical study of 15 patients and review of the literature[J]. *Prim Care Update Ob Gyns*, 1998, 5(4): 159-164.

(编辑 王晓鹰)