临床研究 文章编号:0253-3626(2010)03-0471-03

子宫内膜小细胞癌病例报告及文献复习

王 冬[1],周 琦[1],姜青明[2]
(1.重庆市肿瘤研究所妇瘤科;2.病理科,重庆 400030)

【摘 要】目的:探讨子宫内膜小细胞癌组织起源,临床病理特点及治疗方法。方法:报道 2 例子宫内膜小细胞癌,并进行文献复习。结果:2 例患者均有不规则阴道流血,术前诊断性刮宫病理诊断为子宫内膜分化差恶性肿瘤,行广泛性子宫、双附件和盆腔淋巴结切除,临床病理分期均为子宫内膜小细胞癌Ⅲc 期,免疫组织化学诊断神经特异性烯醇酶(NSE)、突触素(Syn)呈阳性表达。病例 1 手术后未进行其他治疗,于手术后 5 月死亡;病例 2 手术后立即给予化疗和盆腔大野放疗,已无瘤生存 2 个月。结论:原发性子宫内膜小细胞癌极其罕见,具有较强侵袭性,预后差,手术、放疗及化疗等综合治疗可能改善预后。

【关键词】子宫内膜;小细胞癌;病理学;免疫组织化学
【中国图书分类法分类号】R737.33 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-12-01

Small cell carcinoma of the endometrium: case report and literature review

WANG Dong, et al
(*Department of Gynecology, Chongqing Cancer Reserch Institute*)

【Abstract】*Objective*: To explore etiology of small cell carcinoma of endometrium and clinical, histopathologic and features of the disease. *Methods*: We reported two case of this rare tumor and reviewed the literature. *Results*: Both patients presented with vaginal bleeding. Both of them underwent total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Two cases were stage Ⅲc according to postoperative pathology, Pathological examination revealed small cell carcinoma of endometrium Immunohistochemical evidence of neuroendocrine differentiation was demonstrated by using markers as neuron-specific enolase, synaptophysin.Case 1 died of her disease 5months after surgery, case 2 underwent chemotherapy combined with radiotherapy and was alive with no evidence of disease for 2 months.*Conclusion*: Primary small cell carcinoma of the endometrium is extremely rare and aggressive disease, The outcome is very poor, Surgery combined with chemotherapy and radiotherapy may contribute to an improved prognosis.

【Key words】Endometrium; Small cell endometrial carcinoma; Pathology; Immunohistochemistry

子宫内膜小细胞癌是一种很罕见特殊的子宫恶性肿瘤,该肿瘤恶性程度高,肿瘤侵袭性强,早期易于局部浸润和远处转移,预后很差,大多数患者在诊断后 24 个月死亡[1]。重庆市肿瘤医院 2008 年至 2009 年收治子宫恶性肿瘤 203 例,其中 2 例诊断为子宫内膜小细胞癌,本文通过文献复习,讨论其组织起源、临床表现、病理学特点、治疗方法及预后。

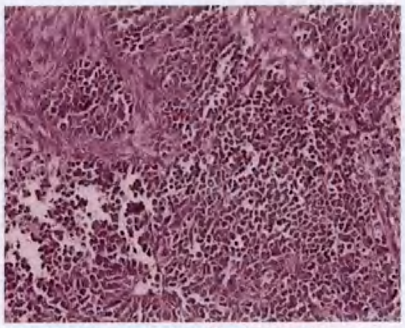
1 临床资料

病例 1:女,61 岁,因绝经 10 年阴道不规则流血 3 月伴腰背胀痛 1 月,于 2008 年 4 月 2 日入院。妇科检查子宫后位 50 d 孕大,彩色超声提示:子宫内膜厚 1.0 cm,子宫颈及宫体异常回声,左侧髂血管旁肿大淋巴结 2.6 cm × 2.5 cm,右侧髂血管旁肿大淋巴结 2.4 cm × 3.5 cm,彩色多普勒血流显像子宫内膜血流丰富,考虑子宫内膜癌。诊断性刮宫:恶性肿瘤,考虑低分化癌。血清 CA125:49.8 U/ml,行广泛子宫切除,双附件切除,盆腔淋巴结选择性摘除术,术中见:子宫增大呈倒梨型,腹主动脉旁扪及肿大淋巴结 2 cm,左右髂血管旁均见肿大淋巴结约 5 ~ 6 cm,将髂静血管分支及以下包裹。术后视剖子宫见病灶位于肿瘤子宫后壁宫底并累及颈管,侵及全肌层。光镜检查:肿瘤细胞均为小圆形或短梭形,胞浆少,核异形性明显,呈实性片状、条索或弥漫分布(图 1)。免疫组化:NSE(+)(图 2); Syn(+);CK(+); CgA(-);ER(-);PR(-)。术后病理:子宫内膜小细胞神经内分泌癌,肿瘤侵及宫颈管、宫颈内口及子宫膜外,盆腔淋巴结转移癌 2/2,脉管内见瘤栓,右卵巢见肿瘤转移。诊断:子宫内膜小细胞癌Ⅲc 期。术后未做其他治疗于术后 5 个月后死亡。

病例 2:女,38 岁,患者因阴道不规则流血 1 月,于 2009 年 2 月 10 日入院。妇科检查子宫 40 d 孕大,肿瘤标记物 CA125:66.54 U/ml,CA19-9:79.86 U /ml,盆腔 MRI:子宫内膜

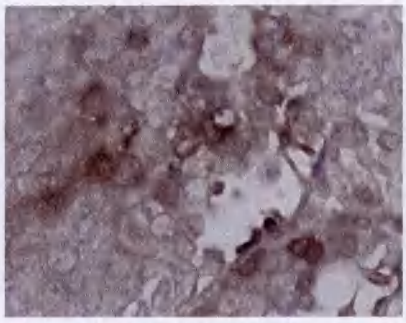
作者介绍:王 冬(1969-),女,副主任医师,
研究方向:妇科肿瘤。
通讯作者:周 琦,女,教授 E-mail:qizhou128@163.com。

癌前壁肌层浸润可能，两侧髂血管旁淋巴结肿大。诊断性刮宫：子宫内膜恶性肿瘤，行广泛性子宫切除，双附件切除，盆腔淋巴结清扫术，术中见子宫饱满，双侧闭孔淋巴结 3+cm 直径，光镜检查：肿瘤细胞均为小圆形或短梭形，胞浆少，核异形性明显，呈实性片状、条索或弥漫分布。免疫组化：Syn(+)（图 3）CK(+)（图 4），NSE(+)，ER(−)，PR(−)。术后病理：子宫内膜小细胞癌，癌组织侵及宫腔、宫颈管肌层浸润达浆膜，左卵巢癌浸润，盆腔淋巴结转移癌 3/24，诊断：子宫内膜小细胞癌Ⅲc 期，术后给予盆腔大野外照射，总剂量 45GY，给予 6 个疗程 DDP+VP16 化疗，治疗结束 2 月无复发征象。



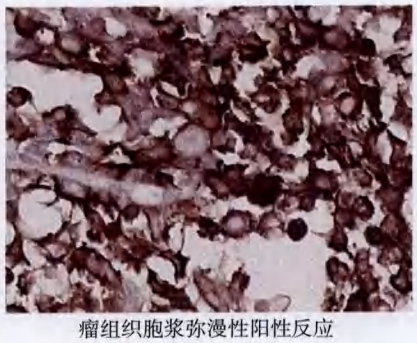
肿瘤细胞小，胞浆少，核异形性明显，呈实性片状、条索或弥漫分布

图 1　子宫内膜小细胞癌光镜（HE×100）



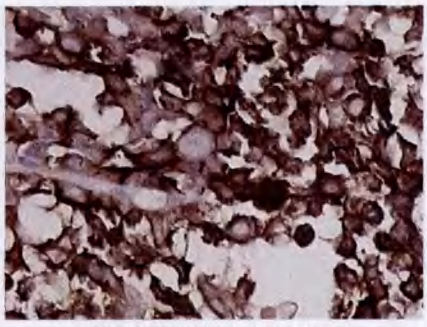
瘤组织呈灶性阳性反应

图 2　子宫内膜小细胞癌神经特异性烯醇化酶标记（NSE）（二步法×400）



瘤组织胞浆弥漫性阳性反应

图 3　子宫内膜小细胞癌突触素标记（Syn）（二步法×400）



瘤组织胞浆弥漫性阳性反应

图 4　子宫内膜小细胞癌广谱细胞角蛋白标记（二步法×400）（CK-pan）

2　讨　论

2.1　子宫内膜小细胞癌的流行病学情况

女性生殖道小细胞癌仅占全部妇科恶性肿瘤的 2%，以宫颈发生的比例最高，其次为卵巢，子宫内膜、外阴阴道发病则十分罕见，而子宫内膜小细胞癌只占子宫内膜癌的 0.8%[3]，大部分子宫内膜小细胞癌妇女都为已产，经产 2 次或以上，平均发病年龄在 60 岁，明显高于腺癌的发病年龄 50 岁[1]。

2.2　子宫内膜小细胞癌的组织发生

子宫内膜小细胞癌属于神经内分泌癌，起源于人体内广泛分布的神经内分泌细胞，瘤细胞具有嗜银性，能合成和分泌胺及多肽激素，发挥神经递质、激素、旁分泌调节因子的作用。除传统的内分泌器官外，肺、胃肠道、甲状腺、肝、子宫颈、卵巢、前列腺、膀胱等多个部位均能发生此类肿瘤[2]。子宫内膜小细胞神经内分泌癌的组织发生假说有以下二种：一种观点认为它来自正常子宫内膜的神经内分泌细胞；另一种观点认为系苗勒上皮向神经内分泌细胞分化而来。

2.3　临床表现

症状与子宫内膜癌患相似，其中异常阴道出血占首位，其次为腹部包块、腹部疼痛等[4]。有时炎症和肿瘤的症状相互掩盖，因此绝经后妇女盆腔炎症，需要考虑恶性肿瘤可能，可通过全面的妇科检查、影像诊断和肿瘤标志物检查来证实[5]，Ju W 等[3,6]报道子宫内膜小细胞神经内分泌癌常伴有癌旁综合征，这是由于肿瘤细胞产生的激素或血清抗体增加导致的神经内分泌紊乱，如引起眼的视觉障碍或肾的膜性肾小球肾炎等。在我们的病例中，既没有发现癌旁综合征，也没有特殊的临床表现，主要表现为阴道不规则流血。子宫内膜小细胞癌侵袭性很强，易发生盆腔主动脉旁淋巴结及远处转移，就诊时多已发生远处转移（如宫颈、阴道、卵巢、输卵管、肺、骨、脑、脊椎、盆腔淋巴结等），预后极差，本组 2 例均有宫颈管、卵巢及盆腔淋巴结转移。

2.4　病理特点及免疫组织化学诊断

肉眼观肿块一般较大，极易坏死，侵袭至少 1/2 的子宫肌层，并可穿破浆膜；组织学特点是可单纯由小细胞构成，或以小细胞为主，合并腺癌细胞或腺鳞癌细胞或中胚层混合瘤细胞。Meirmanov S[7]等报道子宫深肌层浸润及脉管瘤栓很易发现，而在我们的病例中也同样可见。子宫内膜小细胞神经内分泌癌能高频表达 NSE，阳性率约 79%，Syn、CgA 的阳性率分别约 42%、38%。而宫颈小细胞神经内分泌癌中，阳性表达率最高的为 CgA，阳性率 85%。因此，CgA 表达阳性率的差异，有助于判断妇科小细胞癌的起源部位[1]。在我们的病例中，肿瘤表现出阳性反应性的是 NSE 和突触素，未检测到嗜铬粒蛋白 A。van Hoeven 等[8]提出了子宫内膜小细胞癌的诊断标准：（1）有明确的原发子宫内膜起源；（2）可见小到中型细胞的片层状生长，可或不合并其他肿瘤亚型成分；（3）免疫组化检测至少有一种神经内分泌标志物阳性。我们的病例均具备这些典型的特征。

2.5　治疗

因子宫内膜小细胞癌的发病率低，文献多为个案报道，故国内外均无成熟的治疗意见。现推崇手术为主的综合治疗，广泛手术切除术后辅助以放疗、化疗及内分泌治疗（见表 1）手术范围参照相应分期的子宫内膜癌。因为其生物学行为

与肺小细胞癌相似,化疗多选择在肺癌中证实有效的铂类+VP-16(PE)方案。

对于复发性子宫内膜小细胞癌的治疗,M.D.Anderson Cancer Center[13]报道了 1 例成功经验,该患者为顺铂和足叶乙甙化疗耐药,放疗无效,予以三苯氧胺及醋酸亮丙瑞林内分泌治疗后病情稳定,随后加用 1 种生长抑素的药物奥曲肽,药物作用于神经内分泌肿瘤成分,治疗效果满意,为治疗子宫内膜小细胞癌提供了新的思路。Bige O[14]最近报道 1 例 54 岁的子宫内膜小细胞癌患者腹腔镜全子宫双附件切除,盆腔及腹主动脉淋巴结清扫,手术病理分期为 IB 期,术后给予盆腔外照射 45 GY,同时阴道粘膜下 0.5 cm,总共 21 GY 的腔内照射,存活 26 个月无复发。我们认为对于早期的子宫内膜小细胞神经内分泌癌由有经验的腹腔镜手术医生施行腹腔镜分期手术是可行的,子宫内膜小细胞内分泌癌术后放射治疗可以改善局部控制率,但对总生存率影响尚不明确。

2.6 预后

综合文献报道的 80 例子宫内膜小细胞癌中,Ⅰ期 21 例,Ⅱ期 9 例,Ⅲ期 19 例,Ⅳ期 19 例,12 例分期不明确。其Ⅰ期、Ⅱ期 22/30 例生存 2 ~ 113 个月,Ⅲ期、Ⅳ期 7/38 例生存 3 ~ 72 个月。4 例无疾病生存期为 102、108、108、113 个月均为Ⅰ期患者。子宫内膜小细胞癌与预后和分期有关,提示早期诊断可能有助于改善预后,Albores J 等[15]报道 5 例高分化的息肉状的子宫小细胞癌,手术及化疗,中位生存时间 47 个月,认为息肉状肿物预示预后良好。

综上述,子宫内膜小细胞癌,是具有内分泌功能的特殊类型子宫恶性肿瘤,发病率低,临床没有特异表现,确诊需要免疫组织化学检测多个肿瘤标志物,通常肿瘤预后差,其治愈率和生存期与分期早,综合治疗及时相关。因此,临床应警惕子宫内膜小细胞癌的发生,治疗应选择彻底手术辅助手术后及时的放疗和化疗,同时探索基因靶向治疗,不断累及经验,提高该疾病的术前诊断率和总结最佳治疗方案。

表 1 部分文献报道治疗情况

作者	病例数	中位年龄	治疗	文献
Abeler et al	16	64	手术,放疗,化疗	9
Huntsman et al	16	54	手术,放疗,化疗	10
van Hoeven et al	10	64	手术,放疗,化疗	8
Britten C et al	7	64	手术,放疗,化疗	11
Katahira et al	3	55	手术,放疗,化疗	1
Petru E et al	2	55	手术,化疗	12

参 考 文 献

[1] Katahira A, Akahira J, Niikura H, et al. Small cell carcinoma of the endometrium: report of three cases and literature review[J]. Int J Gynecol-Cancer, 2004, 14(5):1018-1023.

[2] Crowder S, Tuller E. Small cell carcinoma of the femalegenital tract[J]. Semin Oncol, 2007, 34(1):57-63.

[3] Korcum A F, Aksu G, Ozdogan H, et al. Stage I small cell carcinoma of the endometrium: survival and management options [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008, 87(1):122-126.

[4] Meirmanov S, Nakashima M, Rogounovitch T, et al. Small cell carcinomaof the endometrium: report of a case with analysis of Wnt/beta-catenin pathway[J]. Pathol Res Pract, 2003, 199(8):551-558.

[5] Chuang J, Chu C C, Hwang J L, et al. Small cell carcinoma of the endometrium with concomitant pelvic inflammatory disease[J]. Arch Gynecol Obstet, 2002, 266(3):178-180.

[6] Ju W, Park I A, Kim S H, et al. Small cell carcinoma of the uterine corpus manifesting with visual dysfunction[J]. Saudi Med J, 2005, 26(7):1130-1132.

[7] Meirmanov S, Nakashima M, Rogounovitch T, et al. Small cell carcinoma of the endometrium: report of a case with analysis of Wnt/beta-catenin pathway[J]. Pathol Res Pract, 2003, 199(8):551-558.

[8] Van Hoeven K H, Hudock J A, Woodruff J M. Small cellneuroendocrine carcinoma of the endometrium[J]. Int J Gynecol Pathol, 1995, /14(1):21-29.

[9] Abeler V M, Kjorstad K E, Nesland J M. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. A histopathologic and clinical study of 31 cases[J]. Cancer, 1991, 68(1):98-105.

[10] Hunter R W, Williams K E, Buck M, et al. Metastatic small cell carcinoma of the endometrium: prolonged remission and possible cure following chemotherapy[J]. Int J Gynecol Cancer, 1994, 4(2):127-130.

[11] Britten C, Hoskins P, Swenerton K, et al. Combined local and systemic therapy for small cell carcinoma of the endometrium[J]. Int J Gynecol Cancer, 1997, 7(2):480-485.

[12] Petru E, Pasterk C, Reich O, et al. Small-cell carcinoma of the uterus and the vagina: experience with ten patients[J]. Arch Gynecol Obstet, 2005, 271(4):316-319.

[13] Verschraegen C F, Matei C, Loyer E, et al. Octreotide induced remission of a refractory small cell carcinoma of the endometrium[J]. Int J Gynecol Cancer, 1999, 1(9):80-85.

[14] Bige O, Saatli B, Secil M, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium and laparoscopic staging: a clinicopathologic study of a case and a brief review of the literature[J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(4):838-843.

[15] Albores-Saavedra J, Martinez-Benitez B, Luevano E Small cell carcinomas and large cell neuroendocrine carcinomas of the endometrium and cervix: polypoid tumors and those arising in polyps may have a favorable prognosis[J]. Int J Gynecol Pathol, 2008, 27(3):333-339.

(责任编辑:冉明会)