

· 论 著 ·

## 宫颈小细胞神经内分泌癌 24 例临床分析

李玲霞<sup>1</sup>, 刘淑娟<sup>1</sup>, 吕小慧<sup>1</sup>, 马佳佳<sup>1</sup>, 邴宇<sup>2</sup>

1. 空军军医大学第一附属医院妇产科, 陕西 西安 710032;

2. 空军军医大学, 陕西 西安 710038

**摘要:** **目的** 探讨宫颈小细胞神经内分泌癌(SCNEC)的临床病理特征、治疗及预后影响因素。**方法** 回顾性分析空军军医大学第一附属医院妇科 2009 年 12 月至 2019 年 5 月收治的 24 例 SCNEC 患者的临床病例资料,采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验分析不同病理特征患者的生存预后。**结果** 24 例患者均为初治病例,其中合并妊娠者 2 例。23 例患者接受了根治性手术治疗,4 例 II B 期患者术前均行新辅助化疗;II B 期以下的患者中 14 例术后补充放化疗,其中有 11 例为同步放化疗;5 例术后仅补充化疗;1 例术后选择免疫治疗。24 例中单纯 SCNEC 者为 13 例,混合型 11 例。随访时间 7~100 个月,有 11 例复发,其中 1 例带瘤生存,其余 10 例死亡。最常见复发部位为肺脏(54.55%),其次为肝脏(27.27%),2 年累积无进展生存率为 54.17%,总生存率为 58.33%,选择免疫治疗的患者预后较好。病理类型单一、临床分期 $\geq$  II A2 期、开腹手术及病灶直径 $\geq$ 2 cm 可能是影响宫颈 SCNEC 预后的危险因素( $P<0.05, P<0.01$ ),同步放化疗有助于改善预后( $P<0.05, P<0.01$ )。**结论** 宫颈 SCNEC 发病率低,恶性程度高,预后差,根治性手术及放化疗是目前主要的治疗方案,免疫治疗是探索的新方向。妊娠合并 SCNEC 进展更快,预后更差,需多学科合作制定个体化治疗方案。

**关键词:** 宫颈癌; 小细胞神经内分泌癌; 病理特征; 预后

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)03-0325-05

## Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: clinical analysis of 24 cases

LI Ling-xia\*, LIU Shu-juan, LYU Xiao-hui, MA Jia-jia, HUAN Yu

\*Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Shaanxi, Xi'an 710032, China

Corresponding author: LIU Shu-juan, E-mail: 455355316@qq.com

**Abstract: Objective** To investigate the clinicopathological features, therapy and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma (SCNEC) of the cervix. **Methods** The clinical data of 24 cases of SCNEC treated in the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from December 2009 to May 2019 were retrospectively analyzed. Kaplan-Meier method and Log-rank test were used to analyze the survival and prognosis of SCNEC patients with different pathological characteristics. **Results** Among 24 newly diagnosed patients with SCNEC of the cervix, there were 2 patients with pregnancy, 23 patients received radical surgery and 4 patients with stage II B received neoadjuvant chemotherapy before operation. Out of 14 patients with SCNEC below stage II B received postoperative adjuvant radiotherapy and chemotherapy, 11 cases received concurrent radiotherapy and chemotherapy, 5 cases received supplementary chemotherapy and 1 case received postoperative immunotherapy. There were 13 cases of single SCNEC and 11 cases of mixed-type SCNEC. During the follow-up period ranged from 7 to 100 months, there were 11 cases of recurrence, in whom 1 case survived with tumor, and 10 cases died. The most common site of recurrence was the lung (54.55%), followed by the liver(27.27%). The 2-year cumulative progression-free survival rate and the overall survival rate were 54.17% and 58.33%, respectively. The patient treated with immunotherapy had a good prognosis. Single pathological type, clinical pathological stage (greater than or equal to II A2), laparotomy and tumor diameter  $\geq$  2 cm were the independent risk factors influencing prognosis of SCNEC ( $P<0.05, P<0.01$ ). Simultaneous radiotherapy and

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.03.006

基金项目: 国家自然科学基金(81972427); 陕西省重点研发计划项目(2020ZDLSF02-02)

通信作者: 刘淑娟, E-mail: 455355316@qq.com

chemotherapy was helpful to improve the prognosis ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** SCNEC of the cervix is highly malignant and has poor prognosis. The mainstay treatments for SCNEC are radical surgery, radiotherapy and chemotherapy, with immunotherapy as a new direction in the treatment. SCNEC progresses faster, with worse prognosis in the pregnant women complicated with it. So, the multidisciplinary cooperation is needed to formulate an individualized treatment plan for the pregnant women complicated with SCNEC.

**Keywords:** Cervical tumor; Small cell neuroendocrine carcinoma; Pathological characteristic; Prognosis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81972427); Key Research and Development Plan Project of Shaanxi Province (2020ZDLSF02-02)

神经内分泌肿瘤在女性生殖道所有肿瘤中十分罕见,而宫颈是其中较常见的原发部位之一<sup>[1]</sup>,其分为低级别(类癌和非典型类癌)和高级别(小细胞和大细胞)神经内分泌癌。在宫颈神经内分泌癌中,小细胞神经内分泌癌(small-cell neuroendocrine carcinoma, SCNEC)最常见,约占80%,而在宫颈所有恶性肿瘤中占2%~5%<sup>[2]</sup>,它是一种侵袭性极强的肿瘤,极易累及淋巴结并发生远处转移,预后差<sup>[3]</sup>。目前有关宫颈SCNEC的报道较少,尚无统一及规范的治疗方案<sup>[4]</sup>。治疗方法多为综合治疗,包括手术及放、化疗。本研究回顾性分析24例宫颈SCNEC患者的病例资料,探讨其临床病理特征、治疗及预后影响因素。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 采用回顾性研究方法,对空军军医大学第一附属医院妇科自2009年12月至2019年5月收治的24例宫颈SCNEC患者的临床资料进行分析。患者年龄27~67岁,中位年龄45岁;以接触性出血为主诉就诊者15例,以阴道不规则出血就诊者6例,体检发现宫颈病变者3例;肿瘤最大直径0.5~7 cm,其中 $\geq 4$  cm者9例;均为初治病例,其中合并妊娠者2例;术前仅有8例患者行人乳头瘤病毒(HPV)检测,其中5例HPV18阳性(其中1例合并HPV52阳性),1例HPV16阳性,1例HPV16及18均阳性,1例阴性。所有患者的诊治方案均取得患者的知情同意。表1为24例患者的临床及病理资料。

**1.2 诊断标准** SCNEC的诊断依赖于组织标本的(23例来自手术切除后标本,1例来自宫颈活检)病理组织学及免疫组化。其光镜下表现为形态一致的小圆形或椭圆形细胞,排列密集,胞质少,核仁常常不明显甚至不存在,核分裂像多见;另有一中间型细胞为圆形至多边形,中等大小,有中等量淡染或嗜酸性细胞质,核染色质粗,核仁可见;有时2种细胞可同时存在;有时可与鳞癌或腺癌成分混合存在。其电镜下表现为部分细胞可见神经内分泌颗粒,颗粒质地致密,嗜银染色阳性。常用的神经内分泌标志物是嗜铬

粒蛋白A(CgA)、突触蛋白(Syn)、神经细胞黏附分子(CD56)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)等<sup>[5-6]</sup>。SCNEC均表达 $\geq 1$ 种的神经内分泌标志物和上皮性细胞标志物。所有标本均由病理科2位高年资医师阅片确诊。

**1.3 治疗** 1例妊娠合并宫颈SCNEC患者终止妊娠后新辅助化疗2疗程,未接受根治性手术即放弃治疗;其余23例患者均接受了根治性手术治疗,其中12例为机器人入路,7例为腹腔镜入路,4例为开腹入路;4例II B期患者术前均行新辅助化疗,术后有2例再次补充了放化疗;II B期以下的患者中14例术后补充放化疗,5例术后仅补充化疗,1例术后选择免疫治疗。放疗方案均为50 Gy/25F,其中2例加用腔内后装治疗5 Gy/1F,1例双侧宫旁另加10 Gy/5F。化疗方案均为以铂类为基础的联合方案,如PT(多西他赛+奈达铂)、PE(顺铂+依托泊苷)、PVB(长春新碱+博来霉素+卡铂)及NP(长春瑞滨+顺铂),有11例患者在放疗期间加用化疗来增敏,化疗方案分别为PT、PE及顺铂(DDP)单药。免疫治疗在外院进行,使用的药物是阿替利珠单抗(atezolizumab)。

**1.4 随访** 通过电话或门诊复查方式进行随访,截止时间为2020年2月。统计患者的总生存期(overall survival, OS)及疾病无进展生存期(progression-free survival, PFS)。

**1.5 统计学方法** 采用SPSS 23.0统计学软件处理数据。以Kaplan-Meier方法计算生存率,采用Log-rank检验进行不同病理特征患者两年疾病无进展生存率及总生存率的比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 病理及分期** 根据2009版FIGO分期, I B1期7例, II A1期5例, II A2期8例, II B期4例。24例中单纯小细胞神经内分泌癌者13例,混合型11例(5例为鳞癌合并小细胞癌,5例为腺癌合并小细胞癌,1例为不典型类癌合并小细胞癌);手术治疗的23例

患者中 18 例浸润深度  $\geq$  深 1/3, 2 例浸润深度为中 1/3, 3 例浸润深度为浅 1/3; 分化程度均为中低分化, 其中 5 例中分化, 18 例低分化; 5 例有淋巴转移, 10 例有脉管侵犯, 5 例有神经侵犯; 免疫组化标记物 CD56 阳性 18 例, CgA 阳性 15 例, Syn 阳性 16 例, 21 例检测 Ki-67,  $>75\%$  者 19 例。

2.2 预后 随访时间 7~100 个月, 至随访结束时共有 11 例复发, 其中 1 例带瘤生存, 其余 10 例死亡, 最常见转移部位为肺脏 54.55%, 其次为肝脏 27.27%, 还有骨转移及脑转移。2 年累积无进展生存率为 54.17%, PFS (15.92 $\pm$ 13.36) 个月, 中位 PFS 11.5 个月; 2 年累积总生存率为 58.33%, OS (18.37 $\pm$ 11.99) 个月, 中位 OS 16 个月。病例 9 术后使用程序性死亡蛋白配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 靶向免疫治疗, 随访时间近 5 年, 患者无疾病进展及复发迹象, 预后好。病例 23 及 24 均为妊娠合并宫颈 SCNEC, 妊娠期间病灶生长均十分迅速, 病例 23 终止妊娠后化疗 2 疗程因出现双肺多发转移瘤放弃治疗, 而病例 24 终止妊娠后行根治术, 并补充了放化疗, 但仍无法避免肺转移, 最终均以死亡告终。

2.3 单因素分析 单因素分析结果显示, 临床分期  $\geq$  II A2 期、开腹手术、病灶直径  $\geq$  2 cm 以及未行同步放化疗是影响宫颈 SCNEC 2 年 PFS 和 OS 的危

险因素, 病理类型单一型是影响宫颈 SCNEC 2 年 PFS 的危险因素; 而年龄、分化程度、淋巴转移、脉管侵犯、是否放疗及浸润深度均不是影响宫颈 SCNEC 预后的危险因素 ( $P>0.05$ )。见表 2。

### 3 讨论

现阶段很多研究表明, 宫颈 SCNEC 的发生与 HPV 有关, 尤其是 HPV18<sup>[7-8]</sup>。本研究中仅有 8 例患者术前行 HPV 检查, HPV18 阳性率为 75.0%。虽然其发病率极低, 但因其分化很差, 易早期发生淋巴脉管浸润及远处转移。本研究中, 24 例患者的 FIGO 分期均  $\leq$  II B 期, 术后病理提示均为中低分化, 淋巴转移及脉管侵犯的阳性率为 62.5%, 复发率为 45.83%, 常见的转移部位为肺脏和肝脏, 发生率为 81.82%, 死亡率为 41.67%, 这均提示宫颈 SCNEC 的预后不良。有研究证实, 肿瘤直径大、浸润深度深、临床分期晚、盆腔淋巴结转移、脉管侵犯以及低分化、病理类型为混合型的 SCNEC 患者预后较差<sup>[9-10]</sup>。而本研究发现, 病理类型单一、临床分期  $\geq$  II A2 期、开腹手术及病灶直径  $\geq$  2 cm 是影响宫颈 SCNEC 预后的危险因素, 年龄、分化程度、淋巴转移、脉管侵犯、是否放疗及浸润深度与预后无明显相关, 这可能与样本量较少、随访时间短有一定关系。至于开腹手术患者预后

表 1 24 例宫颈 SCNEC 患者的临床病理特征及诊疗随访情况

Tab. 1 Clinicopathological characteristics and follow-up of diagnosis and treatment of 24 patients with SCNEC of cervix

序号	年龄	病理类型	临床分期	手术方式	放疗	放疗增敏	化疗方案	结局	转移部位	OS(月)	PFS(月)
1	66	鳞癌+小细胞癌	II A1	腹腔镜	+	PE2	PT1+PE3	存活		19	19
2	40	小细胞癌	II A1	开腹	+	-	PVB2	死亡	肝	4	2
3	37	腺癌+小细胞癌	I B1	腹腔镜	-	-	PT5	存活		34	34
4	42	腺癌+小细胞癌	I B1	机器人	+	PT2	PT4	存活		9	9
5	59	鳞癌+小细胞癌	II B	机器人	-	-	PT2	死亡	肝	11	9
6	40	腺癌+小细胞癌	I B1	机器人	+	PE2	PE6	存活		14	14
7	36	小细胞癌	II B	机器人	-	-	PT2	死亡	骨	10	8
8	48	小细胞癌	II A2	腹腔镜	+	PE1	PT3+PE1	死亡	肺	28	24
9	61	小细胞癌	I B1	机器人	-	-	-	存活		57	57
10	47	腺癌+小细胞癌	II A2	机器人	+	DDP4	PT5+DDP4	存活		33	33
11	52	鳞癌+小细胞癌	II A2	腹腔镜	+	PE2	PT4+PE2	存活		19	19
12	40	小细胞癌	I B1	机器人	-	-	PT4	存活		21	21
13	67	小细胞癌	I B1	机器人	-	-	PE1	存活		18	18
14	55	小细胞癌	II A2	机器人	+	PE2	PE6	存活	肺	18	16
15	49	腺癌+小细胞癌	I B1	腹腔镜	+	PT2	PT4	存活		15	15
16	43	小细胞癌	II A1	腹腔镜	-	-	PT6	存活		35	35
17	49	鳞癌+小细胞癌	II A1	腹腔镜	+	-	PT3	存活		9	9
18	39	类癌+小细胞癌	II A2	开腹	+	-	PVB2	死亡	肝	9	6
19	35	小细胞癌	II B	机器人	+	PE3	PT1+PE3+DDP2	死亡	脑	9	1
20	48	鳞癌+小细胞癌	II A2	机器人	+	PT2	PT3	存活		17	17
21	36	小细胞癌	II A2	开腹	+	-	PT2	死亡	肺	12	8
22	51	小细胞癌	II A1	机器人	+	PE1	PT2+PE8	死亡	肺	21	4
23	27	小细胞癌	II A2	无	-	-	PVB2	死亡	肺	4	1
24	33	小细胞癌	II B	开腹	+	-	PVB2+PT4+NP3	死亡	肺	15	3

表2 SCNEC 预后影响因素的单因素分析

Tab. 2 Single factor analysis of factors affecting the prognosis of SCNEC patients

变量		例数	2年PFS率(%)	$\chi^2$ 值	P值	2年OS率(%)	$\chi^2$ 值	P值
年龄	<45岁	12	41.7	3.339	0.068	47.2	3.495	0.062
	≥45岁	12	83.3			90.9		
病理类型	单一型	13	46.2	4.273	0.039	61.5	2.385	0.123
	混合型	11	81.8			79.5		
分化程度	低分化	19	52.6	1.466	0.226	60.7	1.661	0.197
	中分化	5	100.0			100.0		
淋巴转移	是	5	40.0	1.855	0.173	60.0	0.817	0.366
	否	18	72.2			75.6		
脉管侵犯	是	10	50.0	1.095	0.295	60.0	1.113	0.291
	否	13	76.9			83.1		
临床分期	I B1~ II A1	12	83.3	5.027	0.025	91.7	5.063	0.024
	II A2~ II B	12	41.7			50.0		
手术方式	机器人/腹腔镜	19	78.9	14.537	<0.001	82.9	13.113	<0.001
	开腹	4	0			25.0		
放疗	是	16	62.5	0.277	0.598	73.9	0.351	0.553
	否	8	62.5			62.5		
同步放化疗	是	11	81.8	5.012	0.025	90.9	9.917	0.002
	否	5	20.0			30.0		
浸润深度	浅中层	5	100.0	3.086	0.079	100.0	3.195	0.074
	深层	18	55.6			64.1		
病灶直径	≥2 cm	18	50.0	4.668	0.031	59.8	4.524	0.033
	<2 cm	6	100.0			100.0		

差可能与患者期别较晚、当时手术范围不够及病例数较少有关。

由于宫颈 SCNEC 的发病率低,目前国际上尚未形成相关指南或共识。现行的治疗方案基本是根据小细胞肺癌的治疗而制定实施的,主要是包括手术、放疗及化疗的综合治疗。Ishikawa 等<sup>[11]</sup>的研究发现对于 I ~ II 期宫颈 SCNEC 患者接受根治性手术的总生存率高于直接放疗的总生存率。Huang 等<sup>[12]</sup>发现辅助放疗的患者预后比不接受放射治疗的患者更差。而化疗是目前公认的肯定会改善患者预后的治疗方式<sup>[13-14]</sup>,方案主要包括依托泊苷+顺铂+博来霉素、紫杉醇+顺铂、托泊替康+紫杉醇+贝伐珠单抗、长春新碱+阿霉素+环磷酰胺等,而铂类联合依托泊苷是最常用的。本研究中绝大部分患者均行根治性手术,术后补充放、化疗,而且研究表明同步放化疗有助于改善预后。虽然早期宫颈 SCNEC 患者手术的价值尚不明确,但没有辅助化疗和/或放疗的单独手术对任何 SCNEC 患者都是不合适的。

基于目前治疗宫颈 SCNEC 的方案都是借鉴小细胞肺癌的治疗方案,Margolis 等<sup>[15]</sup>提出小细胞肺癌的其他新兴治疗方法,如分子靶向治疗,可能是治疗宫颈 SCNEC 的新途径。目前正在研究多种靶向治疗方法,包括血管生成抑制剂,聚 ADP-核糖聚合酶(PARP)抑制剂和 PD-1 等。Paraghamian 等<sup>[16]</sup>对 1

例手术及化疗后复发、转移的 PD-L1 阴性的 SCNEC 患者给予 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗(nivolumab)后效果良好。Sharabi 等<sup>[17]</sup>报道了 1 例化疗难治性、转移的神经内分泌宫颈癌患者,接受放射治疗并服用了 nivolumab,获得了至少 10 个月的疾病完全缓解。本研究病例 9 行根治性治疗后未补充放化疗,而采用靶向免疫治疗,也取得了不错的效果。

妊娠合并宫颈 SCNEC 极为罕见,临床表现易与妊娠相关疾病相混淆,且妇科检查也会因妊娠而有所限制,故漏诊或误诊率较高。妊娠合并宫颈 SCNEC 的临床表现可能与肿瘤直径及临床分期相关。妊娠合并早期宫颈 SCNEC 多无明显临床症状,发现时多为病程的中晚期,故在孕期及产后如患者有异常阴道流血、流液症状时要高度警惕。有研究发现孕期雌激素、孕激素及人绒毛膜促性腺激素(HCG)水平与 HPV16 和 HPV18 感染呈正相关<sup>[18]</sup>,妊娠期妇女的生殖器官淋巴循环和血运增加,且孕早期机体免疫力下降,产后宫颈扩张等因素均可能会促进宫颈癌发展。妊娠合并宫颈 SCNEC 的治疗与患者肿瘤大小、临床分期、孕周及胎儿发育情况、患者维持妊娠的意愿等多种因素有关,需要包括妇产科、新生儿科、病理科及肿瘤科在内的多学科合作,为患者提供最佳的个体化治疗方案<sup>[19]</sup>。因宫颈 SCNEC 的恶性程度较高,建议一旦确诊立即终止妊娠,如发现时已为孕晚期,可给予地塞米松促胎肺成熟后终止妊娠。剖宫产是终止

妊娠的首选方法,因经阴道分娩可能会增加软产道裂伤、产后出血及肿瘤转移的风险。本研究中病例23及24分别于孕20周及24周出现阴道出血症状,保胎治疗效果欠佳,进一步专科检查发现宫颈有质地糟脆的菜花样增生,活检证实为SCNEC,均为提高胎儿存活率未及及时终止妊娠。病例23于孕29周因外阴脱出拳头大小肿物入院,病例24于孕35<sup>+</sup>3周因宫颈外口可见直径约3 cm的菜花样突出入院,入院后均及时行剖宫产终止妊娠。产后均补充化疗,病例24另外还补充了手术及放疗,最终均因发生肺转移而死亡。

宫颈SCNEC发病率低,恶性程度高,容易早期转移,预后差,多主张手术及放、化疗结合的综合治疗,靶向治疗的发展也为其治疗提供了新的方向。妊娠合并宫颈SCNEC的病情更为复杂,病程进展更快,预后更差,需多学科合作制定个体化治疗方案。由于目前的样本量较小,尚需积累更多的临床资料及多中心研究以寻求更优的治疗方案。

#### 参考文献

- [1] Böcker W. WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics [J]. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 2002, 86: 116-119.
- [2] Lee SW, Lim KT, Bae DS, et al. A multicenter study of the importance of systemic chemotherapy for patients with small-cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2015, 79(3): 172-178.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Patibandla JR, Fehniger JE, Levine DA, et al. Small cell cancers of the female genital tract: Molecular and clinical aspects [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 149(2): 420-427.
- [6] Rekhi B, Patil B, Deodhar KK, et al. Spectrum of neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix, including histopathologic features, terminology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in a series of 50 cases from a single institution in India [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2013, 17(1): 1-9.
- [7] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer; a retrospective cross-sectional worldwide study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11): 1048-1056.
- [8] Alejo M, Alemany L, Clavero O, et al. Contribution of Human papillomavirus in neuroendocrine tumors from a series of 10,575 invasive cervical cancer cases [J]. *Papillomavirus Res*, 2018, 5: 134-142.
- [9] Xu F, Ma J, Yi H, et al. Clinicopathological aspects of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a multicenter retrospective study and meta-analysis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(3): 1113-1122.
- [10] Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, et al. Small-cell carcinoma of the cervix; fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(18): 3495-3501.
- [11] Ishikawa M, Kasamatsu T, Tsuda H, et al. Prognostic factors and optimal therapy for stages I - II neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix: a multi-center retrospective study [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(1): 139-146.
- [12] Huang L, Liao LM, Liu AW, 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: 140.
- [13] Li X, Yang R, Jia Y, et al. Prognostic risk factors for small cell carcinoma of the cervix and impact of platinum-based neoadjuvant chemotherapy [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 130(1): 31-35.
- [14] Pei X, Xiang LB, Ye S, et al. Cycles of cisplatin and etoposide affect treatment outcomes in patients with FIGO stage I - II small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(3): 589-596.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Sharabi A, Kim SS, Kato S, et al. Exceptional response to nivolumab and stereotactic body radiation therapy (SBRT) in neuroendocrine cervical carcinoma with high tumor mutational burden: management considerations from the center for personalized cancer therapy at UC San Diego moores cancer center [J]. *Oncologist*, 2017, 22(6): 631-637.
- [18] Freitas LB, Pereira CC, Checon R, et al. Adeno-associated virus and human papillomavirus types in cervical samples of pregnant and non-pregnant women [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 145(1): 41-44.
- [19] Schorge JO, Russo AL, Greene MF, et al. Case 21-2017. A 28-year-old pregnant woman with endocervical carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 174-182.

收稿日期:2021-07-05 修回日期:2021-09-10 编辑:石嘉莹