

宫颈小细胞癌 26 例临床病理特征及预后分析

王光艳^{1,2}, 李倩³, 钱露茜³, 杜鸣宇³, 贾雪梅²

(1. 南京大学医院, 江苏 南京 210093; 2. 南京医科大学附属妇产医院, 南京市妇幼保健院, 江苏 南京 210093; 3. 江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘要: [目的] 探讨宫颈小细胞癌的临床病理特征及预后。[方法] 收集收治的 26 例宫颈小细胞癌患者的临床资料和随访结果, 回顾性分析患者人乳头瘤病毒感染状态(human papillomavirus, HPV)、病理特点、治疗效果及预后。[结果] 患者中位年龄 45 岁, I a~II a 期 9 例, II b~IV 期 17 例, 15 例合并 HPV 感染(13 例 HPV18 感染, 2 例 HPV16 感染)。16 例患者接受手术、放疗或化疗的单一或两种治疗, 10 例患者接受手术、放疗和化疗三种方法联合治疗(综合治疗方法)。中位随访时间 37 个月, 至 2019 年 2 月, 16 例患者死亡, 总生存率 38.5%。合并 HPV 感染的患者生存率相比未感染 HPV 患者有下降趋势, 但差异无统计学意义(33.3% vs 45.5%, $P=0.171$)。病理免疫组化诊断标志物突触素(synaptophysin, SYN)、嗜铬颗粒蛋白 A(chromogranin A, CgA)及神经细胞黏附分子 56(neuronal cell adhesion molecules 56, CD56), 三项均阳性患者与其中两项阳性患者相比, 生存率差异无统计学意义; 而 FIGO 2009 分期、淋巴结转移、脉管癌栓及治疗方式与患者生存期明显相关。[结论] 宫颈小细胞癌患者总体预后较差, 初诊分期 II b 以上、淋巴结转移、脉管癌栓提示预后较差。采用综合治疗的患者生存率明显具有优势, 推荐所有分期患者使用。

关键词: 小细胞癌; 宫颈肿瘤; 病理特点; 预后

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)06-0541-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.06.B010

Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of 26 Cases with Cervical Small Cell Carcinoma

WANG Guang-yan^{1,2}, LI Qian³, QIAN Lu-xi³, DU Ming-yu³, JIA Xue-mei²

(1. *Nanjing University Hospital, Nanjing 210093, China*; 2. *Women's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing 210009, China*; 3. *Jiangsu Cancer Hospital & Jiangsu Institute of Cancer Research & The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210093, China*)

Abstract: [Objective] To analyze the clinicopathologic features and prognosis of cervical small cell carcinoma. [Methods] The clinical data and follow-up results of 26 patients with cervical small cell carcinoma were collected. The status of HPV infection, pathological features, clinical manifestations and prognosis of patients were analyzed retrospectively. [Results] The median age of patients was 45 years. There were 9 patients with stage I a~II a, 17 patients with stage II b~IV, and 15 patients with HPV infection. Sixteen patients received surgical treatment and/or radiotherapy or chemotherapy, and 10 patients received comprehensive treatments. Median follow-up time was 37 months. Until February 2019, 16 patients died and the overall survival rate was 38.5%. The survival rate of patients with HPV infection trended to lower than that of patients without HPV infection, but there was no significant difference (33.3% vs 45.5%, $P=0.171$). Three diagnostic markers SYN, CgA and CD56 were determined with immunohistochemistry, the survival outcome of patients with three positive markers or with two positive markers showed no statistically different. In addition, FIGO staging, lymph node metastasis, vascular tumor thrombi and treatment method were significantly associated with survival of patients. [Conclusion] The overall prognosis of patients with cervical small cell carcinoma is poor. Initial staging, lymph node metastasis and vascular tumor thrombi are correlated with poor prognosis. Comprehensive treatment may improve patients' survival outcome.

Subject words: small cell carcinoma; cervical cancer; pathological characteristics; prognosis

基金项目: 国家自然科学基金(81872126; 81572556)

共同第一作者: 王光艳、李倩

通信作者: 贾雪梅, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士; 南京医科大学附属妇产医院/南京市妇幼保健院, 江苏省南京市莫愁路天妃巷 123 号(210004); E-mail: xmjia@njmu.education.cn

收稿日期: 2019-04-18; **修回日期:** 2019-05-16

宫颈小细胞癌是一种少见的宫颈神经内分泌恶性肿瘤,人群发病率 0.06/10 万^[1]。与宫颈常见的鳞状上皮恶性肿瘤相比,小细胞癌更易合并脉管癌栓和淋巴结转移^[2],恶性程度很高,预后极差。宫颈小细胞癌生存率报道差异较大,5 年生存率约 4%~51%^[3,4]。宫颈小细胞癌诊断依靠病理,需与淋巴瘤、分化差的鳞状细胞癌、肉瘤和具有小细胞外形的黑色素瘤鉴别,常用的标志物包括嗜铬粒蛋白(chromogranin, CgA)、突触素(synaptophysin, Syn)、神经细胞黏附分子 56 (neuronal cell adhesion molecules 56, CD56) 和神经特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)等。至少两种以上神经内分泌相关标志物阳性才能诊断为小细胞癌,CD56 和 Syn 是最敏感的诊断标志物^[5]。鳞状细胞癌和腺癌中可能存在局灶性的神经内分泌细胞,如果这部分细胞缺少神经内分泌癌的形态特点,不能被诊断为神经内分泌癌^[5]。

由于发病率很低,目前宫颈小细胞癌的治疗策略主要依据于回顾性研究^[6,7],推荐手术、放疗和化疗等,但联合治疗的方案、顺序存在争议。多个妇科肿瘤协会建议早期患者采用广泛性全子宫切除方式,联合术后化疗或者新辅助化疗^[8,9];局部晚期或有转移患者采取同步放化疗^[10],或者新辅助化疗后手术,或者单独化疗^[11,12],化疗方案以依托泊苷和顺铂为基础,部分采用紫杉醇、卡铂或博来霉素等方案^[5,8]。我们对本中心收治的宫颈小细胞癌病例进行总结,观察包括手术、放疗和化疗的疗效,分析三种治疗综合使用,或者一种、两种治疗方法联合运用与预后的关系,为宫颈小细胞癌患者的诊治提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2014 年 2 月至 2018 年 6 月我院收治的宫颈小细胞癌,排除合并有其他部位肿瘤、生命体征不稳定、不能接受包括手术、放疗或化疗任一种治疗方式者,共 26 例患者纳入研究。

1.2 诊断

1.2.1 妇科检查

肉眼观宫颈大小及肿瘤形态,宫颈处有菜花状新生物,灰白色或灰黄色,内生型、外生型或溃疡型。

两位长期从事妇科放疗的副主任医师进行妇科检查,确立宫颈肿瘤大小、阴道侵犯范围以及宫旁浸润范围,并根据 FIGO 2009 分期记录患者分期。

1.2.2 影像学检查

每例患者治疗前行全腹部 CT 增强扫描,扫描范围包括:上界第 11-12 胸椎(观察腹主动脉旁有无淋巴结转移)至下界双侧股骨中上段。盆腔淋巴结和腹主动脉旁淋巴结转移情况主要依据 CT 检查,阴道和宫旁浸润范围主要依据妇科检查结果,宫颈局部肿瘤大小同时参考 CT 和妇科检查结果。

1.2.3 病理诊断

包括 HE 染色和免疫组化染色显微镜下观察,HE 染色显微镜下诊断要点:肿瘤细胞呈圆形、梭形,胞质少;核深染,染色质细颗粒状,核仁不明显;弥漫性生长,巢状或条索样,外围栅栏状突起;伴坏死,可与鳞癌或腺癌混合,小细胞成分不固定。免疫组化染色内容包括 CgA、Syn、CD56,不采用 NSE。

1.3 HPV 检测

工作原理:采用高危型人乳头瘤病毒核酸检测试剂盒(PCR 荧光法),检测 HPV16、18 型。

操作步骤:一次性使用宫颈采样棉签,伸入宫颈口与黏膜交界处,旋转,取出棉签棒放于样本保存液中,密闭送检。

1.4 治疗

包括手术、放疗和化疗。①宫颈癌手术治疗采用标准的广泛性全子宫切除术,切除范围包括全子宫、两侧卵巢和盆腔淋巴结清扫,盆腔淋巴结清扫范围包括髂总、髂外、髂内、闭孔、主韧带组,必要时清除腹主动脉旁;阴道切除范围一般距离宫颈病灶 3~4cm。②放疗采用体外照射联合腔内照射方式:患者采取仰卧位,真空垫固定,放疗前常规行定位 CT,体外照射采用盆腔调强放疗,靶区范围包括:盆腔肿瘤+宫体旁组织+阴道上段 1/2+盆腔淋巴结引流区(髂总淋巴结、髂内淋巴结、髂外淋巴结、闭孔淋巴结、骶前淋巴结),靶区上部分勾画到腹主动脉分叉处。对于术后患者,照射靶区包括:阴道残端+残端旁组织+盆腔淋巴结引流区(髂总淋巴结、髂内淋巴结、髂外淋巴结、闭孔淋巴结、骶前淋巴结),靶区上部分勾画到腹主动脉分叉处。剂量范围:PTV 45.0~49.4Gy,每次 1.8~1.9Gy,每周 5 次,每天照射 1 次。腔内放疗采用单管施源器,每次 6.0~6.5Gy,每周一

次,共 4~5 次腔内放疗。③化疗方案包括 VAC(长春新碱、阿霉素、环磷酰胺),PE(顺铂、依托泊苷),BEP(博来霉素、依托泊苷、顺铂),TP(顺铂、紫杉醇)等。接受手术、放疗和化疗三种治疗方式的称为综合治疗。

1.5 评价指标

收集患者临床资料,治疗结束后 2 年内每 3 个月复查 1 次,2 年后每半年复查 1 次。复查内容包括妇检、胸部 CT、腹盆腔 CT 或 MRI、骨扫描等。记录肿瘤退缩情况、复发转移情况、患者死亡原因及治疗相关并发症。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行数据整理、筛选与统计分析:计数资料以 N(%)形式记录,采用 Log-rank 检验比较生存预后差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

患者中位年龄 45 岁,根据国际妇产科联盟(FIGO 2009)分期,首诊时 I a~II a 期 9 例,II b~IV 期 17 例。患者随访采用电话及门诊方式。随访时间截止至 2019 年 2 月。

2.2 病理分型

15 例有淋巴结转移,16 例有脉管癌栓;73%的患者 Ki-67 高表达。宫颈小细胞癌病理 HE 染色和免疫组化染色结果见 Figure 1,本中心宫颈小细胞癌免疫组化诊断标志物选择 Syn、CgA、CD56,全阳性患者与其中两项阳性患者相比,3 年生存率差异均无统计学意义(Table 1)。

2.3 HPV 感染

HPV 检测结果显示,26 例患者中 15 例感染(13 例 HPV18 感染,2 例

HPV16 感染),感染 HPV 患者 3 年生存率为 33.3%,未感染 HPV 患者 3 年生存率为 45.5%,差异无统计学意义($P=0.171$)。

2.4 治疗及预后情况

全组中位随访时间 37 个月(8~62 个月),16 例患者死亡,3 年总生存率 38.5%,3 年 OS 和 PFS 分别为 25.990 个月、25.442 个月。16 例接受单一或两种治疗,10 例接受包括手术、放疗和化疗的三种综合治疗。接受单一或两种治疗的 16 例患者随访中,

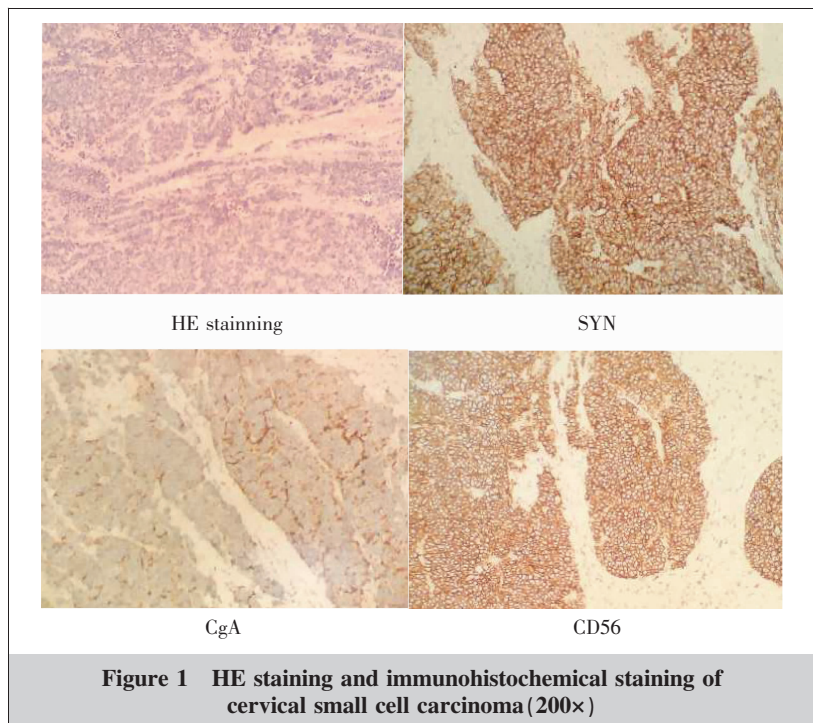


Table 1 Pathological characteristics of 26 cases with cervical small cell carcinoma

Pathological characteristics	n(%)	3-year survival rate(%)	χ^2	P
Ki-67				
≤30%	7 (26.9)	85.7	3.871	0.005
>30%	19 (73.1)	21.0		
SYN				
Positive	19 (73.1)	26.3	6.429	0.027
Negative	7 (26.9)	71.4		
CgA				
Positive	18 (69.2)	27.8	1.398	0.182
Negative	8 (30.8)	66.7		
CD56				
Positive	20 (76.9)	30.0	0.105	0.370
Negative	6 (23.1)	66.7		
SYN,CgA and CD56 expression				
Two indexes of SYN,CgA and CD56 were positive	11 (42.3)	42.3	3.537	0.765
Three indexes of SYN,CgA and CD56 were positive	15 (57.7)	46.7		

12 例出现病情进展,随访截止时 14 例死亡,3 年中位 OS 和 PFS 分别为 19 个月、17 个月;接受三种治疗方式的 10 例患者,随访中 1 例出现病情进展,随访截止时 2 例死亡,3 年中位 OS 和 PFS 分别为 35 个月、36 个月;接受综合性治疗的患者生存率明显高于接受单一治疗或者两种治疗的患者 (Table 2)。

2.5 预后分析

单因素分析结果显示,FIGO 2009 分期、淋巴结转移、脉管癌栓及治疗方式与患者中位无进展生存期及中位总生存期明显相关 (Table 3、4)。

3 讨论

宫颈小细胞癌临床罕见,早期易发生血行或淋巴转移,生存率远低于宫颈腺癌和鳞癌^[13-15]。由于临床相对发病率低,对其临床治疗及认识相对有限。深入了解宫颈小细胞癌的病理特点及预后因素,有助于临床规范合理诊治。

本组患者中位年龄 45 岁,提示高发人群在女性中年年龄段。宫颈小细胞癌确诊依据病理,诊断标准沿用 Tsunoda 等描述^[16]:肿瘤细胞呈小圆形或者梭形,缺少胞浆;细胞核深染,染色质呈颗粒状,核仁不清晰;肿瘤细胞群呈弥漫生长状态,可以形成巢状、短棒状或条索状,形成突出或者触角;局灶有坏死、或混合鳞状细胞癌、腺癌。宫颈小细胞癌免疫组化检测是十分重要的病理辅助诊断,最普遍采用的是 NSE、CgA、Syn、CD56 和上皮细胞标志物。Tsunoda 等^[16]研究了 11 例患者免疫组化,其中 NSE、Syn 和 CD56 阳性率分别为 81.8%、72.7% 和 54.5%。Li 等^[17]回顾性分析了 25 例患者发现 NSE、Syn、CD56 和 CgA 阳性率分别为 100%、96%、68% 和

Table 2 The treatment of 26 cases with cervical small cell carcinoma

Treatments	n(%)	Median PFS (months)	χ^2	P	Median OS (months)	χ^2	P
Single or two treatments	16(61.5)	17	5.401	0.020	19	4.254	0.039
Comprehensive treatments	10(38.5)	36			35		

Table 3 Univariate analysis of factors influencing median progression-free survival in cervical small cell carcinoma

Index	Progression status(%)		PFS (months)	χ^2	P
	No	Yes			
Age(years)					
≤40	5(45.45)	6(54.55)	36	3.101	0.078
>40	8(53.33)	7(46.67)	17		
Clinical stages					
I ~ II a	7(77.78)	2(22.22)	36	4.340	0.037
II b~IV	6(35.29)	11(64.71)	26		
Lymph node metastasis					
Positive	4(26.67)	11(73.33)	17	6.666	0.010
Negative	9(81.82)	2(18.18)	36		
Lymph vascular space invasion					
Positive	4(25.00)	12(75.00)	17	5.401	0.020
Negative	9(90.00)	1(10.00)	36		
Treatments					
Single or two treatments	4(25.00)	12(75.00)	17	5.401	0.020
Comprehensive treatments	9(90.00)	1(10.00)	36		

Table 4 Univariate analysis of factors influencing median overall survival in cervical small cell carcinoma

Index	Survival status(%)		Median OS (months)	χ^2	P
	Survival	Death			
Age(years)					
≤40	4(36.36)	7(63.64)	36	3.692	0.055
>40	6(40.00)	9(60.00)	22		
Clinical stages					
I ~ II a	7(77.78)	2(22.22)	36	4.895	0.027
II b~IV	3(17.65)	14(82.35)	26		
Lymph node metastasis					
Positive	1(6.67)	14(93.33)	19	7.502	0.006
Negative	9(81.82)	2(18.18)	36		
Lymph vascular space invasion					
Positive	2(12.5)	14(87.5)	19	4.254	0.039
Negative	8(80.0)	2(20.0)	35		
Treatments					
Single or two treatments	2(12.5)	14(87.5)	19	4.254	0.039
Comprehensive treatments	8(80.0)	2(20.0)	35		

76%。目前我院已经采用 CgA、Syn、CD56 代替了 NSE。CD56 在其它病理亚型的宫颈癌中也有表达,因此特异性最低^[18]。Ki-67 代表细胞增殖,作为一种非组蛋白性核蛋白常用于判断细胞凋亡和增殖的标

志物,反映肿瘤增殖活性,判断肿瘤的恶性程度,对预测预后具有重要意义。本研究结果显示,Ki-67 和 Syn 阳性比例越高,患者预后越差,其中 Syn、CgA、CD56 三项阳性的患者预后与两项阳性患者预后差异无统计学意义,虽然目前临床病理免疫组化诊断分子较多,但是诸多分子检测结果尚不能直接提示患者预后,仍需要继续探索可以预测患者生存的细胞因子。

HPV 感染与宫颈鳞癌和腺癌的发生和疾病进展密切相关,HPV16、18 型与宫颈高级别神经内分泌癌发病密切相关^[12,19-21]。本研究中也分析了 HPV 感染状态。文献报道宫颈小细胞癌 HPV 感染与预后有关,本研究显示 HPV 感染患者生存率相比未感染患者有下降趋势,但差异无统计学意义,考虑可能的原因有:(1)宫颈小细胞癌发生机制与鳞状细胞癌发生机制不同;(2)目前本中心检测普遍采用棉签擦拭取样法,因取样量少有可能导致采集偏差使阳性率偏低,通过改进取材方式可获得改善。

适用于鳞状上皮、腺上皮宫颈癌的 FIGO 2009 分期也适用于宫颈小细胞癌,同时,病理诊断有脉管癌栓,提示肿瘤细胞已经存在微转移。由于宫颈小细胞癌病理类型特殊、少见,循证医学证据相对不足。一项纳入 112 项研究共 3538 例宫颈神经内分泌恶性肿瘤的荟萃分析中,其中小细胞癌占 80.4%,中位无复发生存期 16 个月,中位总生存期 40 个月,提示宫颈小细胞癌患者预后相对较差^[5]。多数宫颈小细胞癌患者临床预后因素分析均为小样本研究,报道影响宫颈小细胞癌预后因素包括:肿瘤浸润深度、肿瘤直径、FIGO 2009 临床分期、淋巴结转移、脉管癌栓、阴道残端阳性等^[22-24]。近期对国内外 20 个宫颈小细胞癌研究的荟萃分析共纳入 1904 例患者,发现临床分期、浸润深度、肿瘤直径、手术切缘及治疗方式(诱导化疗及术后化疗)均与预后相关^[15]。本研究发现合并淋巴结转移和脉管癌栓的患者明显预后差,这与以上多数研究结果一致。总体而言,宫颈小细胞癌患者预后差,尤其是临床分期晚及存在病理不良因素者。

目前宫颈小细胞癌尚缺乏统一的治疗方案,通常早期患者行广泛性全子宫切除、双附件切除及盆腔淋巴结清扫术,晚期患者多采用同步放化疗。术前根据患者病情可辅以放射治疗或化疗。顺铂与依托

泊苷联合用药是宫颈小细胞癌的标准治疗方案^[5,8]。有报道称,新辅助化疗后全子宫根除术与单纯手术相比可减少远处转移复发,以铂类为基础的新辅助化疗能否增加宫颈小细胞癌的生存率一直存在争议^[15,25],但是大部分研究结果支持可以控制远处转移发生率^[25]。虽然没有 1 类证据,但是大部分研究结果支持同步放化疗可以增加患者生存率^[26]。有研究认为,术后放化疗对患者局部或全身病灶控制以及患者的生存时间也有重要意义。相对于其它宫颈恶性肿瘤,宫颈小细胞癌对化疗更敏感,有效率可达 90%左右,虽然近期疗效明显,但长期疗效差,对患者生存率无明显提高。宫颈小细胞癌由于恶性程度高,局部复发及远处转移的风险均较高,治疗上应以多种手段的联合更为合理。本研究中,接受三种治疗方式的综合治疗患者预后显著好于单一或两种治疗手段的患者,证实了综合治疗在宫颈小细胞癌中的应用价值。但本中心治疗的患者,同时接受手术、化疗和放疗的比例相对较低,与在本中心治疗的患者大部分处于局部进展期有关,治疗期间产生的治疗相关并发症也影响患者后续治疗的选择。

综上,宫颈小细胞癌作为临床少见的组织学类型,淋巴及血行转移多见,预后差,建议综合治疗以提高肿瘤控制率,改善预后。

参考文献:

- [1] Chen J, Macdonald OK, Gaffney DK. Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix[J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 111(6):1394-1402.
- [2] Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(4):347e1-e6.
- [3] He Y, Zhao H, Li XM, et al. A clinical analysis of small-cell neuroendocrine carcinoma of the gynecologic tract: report of 20 cases [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(2): 543-549.
- [4] Dongol S, Tai Y, Shao Y, et al. A retrospective clinicopathological analysis of small-cell carcinoma of the uterine cervix[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(1):71-75.
- [5] 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.
- [6] Egawa-Takata T, Yoshino K, Hiramatsu K, et al. Small cell carcinomas of the uterine cervix and lung: proteomics re-

- veals similar protein expression profiles [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(9): 1751–1757.
- [7] Pillai RN, Owonikoko TK. Small cell lung cancer: therapies and targets[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(1): 133–142.
- [8] Satoh T, Takei Y, Treilleux I, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for small cell carcinoma of the cervix [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(9 Suppl 3): S102–S108.
- [9] 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.
- [10] Wang KL, Chang TC, Jung SM, et al. Primary treatment and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group study[J]. *Eur J Cancer* 2012, 48(10): 1484–1494.
- [11] Burzawa J, Gonzales N, Frumovitz M. Challenges in the diagnosis and management of cervical neuroendocrine carcinoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, 15(7): 805–810.
- [12] 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.
- [13] Intaraphet S, Kasatpibal N, Sogaard M, et al. Histological type-specific prognostic factors of cervical small cell neuroendocrine carcinoma, adenocarcinoma, and squamous cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 1205–1214.
- [14] Wang KL, Yang YC, Wang TY, et al. Neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: A clinicopathologic retrospective study of 31 cases with prognostic implications[J]. *J Chemother*, 2006, 18(2): 209–216.
- [15] 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.
- [16] Tsunoda S, Jobo T, 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.
- [17] Li JD, Zhuang Y, Li YF, et al. A clinicopathological aspect of primary small-cell carcinoma of the uterine cervix: a single-centre study of 25 cases [J]. *J Clin Pathol*, 2011, 64(12): 1102–1107.
- [18] Albores-Saavedra J, Latif S, Carrick KS, et al. CD56 reactivity in small cell carcinoma of the uterine cervix[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2005, 24(2): 113–117.
- [19] Yuan H, Krawczyk E, Blancato J, et al. HPV positive neuroendocrine cervical cancer cells are dependent on Myc but not E6/E7 viral oncogenes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45617.
- [20] Frumovitz M. Small- and large-cell neuroendocrine cervical cancer [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2016, 30(1): 70, 77–78, 93.
- [21] Grayson W, Rhemtula HA, Taylor LF, et al. Detection of human papillomavirus in large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a study of 12 cases[J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(2): 108–114.
- [22] Yuan X, Shen YM, Zhao X. Comparatively analysis on clinicopathological characteristics and prognosis of small cell carcinoma of the cervix (SCCC) and Non-SCCC-A single center of clinical research [J]. *Journal of Practical Obstetrics and Gynecology*, 2017, 33(4): 281–285. [袁馨, 沈扬眉, 赵霞. 宫颈小细胞癌与非小细胞癌临床特征及预后的对比研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(4): 281–285.]
- [23] Ma ZQ. Clinicopathological features and prognosis of small cell carcinoma of cervix [J]. *China Health Care & Nutrition*, 2017, 27(12): 115–116. [马振岐. 子宫颈小细胞癌的临床病理特征和预后观察 [J]. *中国保健营养*, 2017, 27(12): 115–116.]
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Roy S, Ko JJ, Bahl G. Small cell carcinoma of cervix: a population-based study evaluating standardized provincial treatment protocols[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2019, 27: 54–59.