

次,对于心率慢的病人,应用 uPWV 技术无法捕获到一个完整的心动周期。

总之,uPWV 技术测定 PWV 是较新的无创检测中青年 T2DM 病人颈动脉弹性功能的一种新技术,能够快速、无创、定量评估颈动脉弹性功能的变化,可以明显早于传统超声的内中膜增厚的结构变化,这对于临床更早地了解血管弹性情况,及时干预并定期随访具有一定的应用价值,值得推广。

参考文献

- [1] WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317(24):2515-2527.
- [2] PAN FS, YU L, LUO J, et al. Carotid artery stiffness assessment by ultrafast ultrasound imaging: feasibility and potential influencing factors [J]. Journal of Ultrasound in Medicine, 2018, 37(12):2759-2767.
- [3] KIM HL, KIM SH. Pulse wave velocity in atherosclerosis [J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2019, 6:41.
- [4] CHISALITA SI, WIJCKMAN M, DAVIDSON LT, et al. Toe brachial index predicts major acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes independently of arterial stiffness [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 161: 108040. DOI: 10.1016/j.diabetes.2020.108040.
- [5] CHEN Y, CHIU B. Correspondence optimization in 2D standardized carotid wall thickness map by description length minimization: a tool for increasing reproducibility of 3D ultrasound-based measurements [J]. Med Phys, 2016, 43(12): 6474.
- [6] CENTURIÓN OA. Carotid intima-media thickness as a cardiovascular risk factor and imaging pathway of atherosclerosis [J]. Crit Pathw Cardiol, 2016, 15(4): 152-160.
- [7] KHAMDAENG T, TERDTON P. Regional pulse wave velocity and stress in aneurysmal arch-shaped aorta [J]. Biomed Mater Eng, 2018, 29(4): 527-549.
- [8] DING L, XU Y, LIU S, et al. Hemoglobin A1c and diagnosis of diabetes [J]. J Diabetes, 2018, 11(4): 92-103.
- [9] 艾扎提古丽·卡的尔, 帕它木·莫合买提, 热比亚·努力, 等. 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白、血糖水平与微量元素关系研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(7): 1097-1100.
- [10] 张亿想, 罗佳彬, 张银芳, 等. 糖化血红蛋白与空腹血糖在糖尿病检测中的临床意义研究 [J]. 吉林医学, 2019, 40(9): 1953-1955.
- [11] LEE YH, SHIN MH, CHOI JS, et al. HbA1c is significantly associated with arterial stiffness but not with carotid atherosclerosis in a community-based population without type 2 diabetes: the Dong-gu study [J]. Atherosclerosis, 2016, 247: 1-6.
- [12] 董云萍, 李玉凤, 蒋红樱, 等. 慢性肾脏病病人高磷血症与动脉粥样硬化相关性的研究进展 [J]. 安徽医药, 2021, 25(1): 1-3.
- [13] ZHU ZQ, CHEN LS, WANG H, et al. Carotid stiffness and atherosclerotic risk: non-invasive quantification with ultrafast ultrasound pulse wave velocity [J]. European Radiology, 2019, 29(3): 1507-1517.
- [14] 黄辉, 朱正球, 栾云, 等. 超极速超声成像脉搏波技术在早期颈动脉粥样硬化风险动态评估中的应用价值 [J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 36(1): 9-13.
- [15] FSP A, MING XA, LIANG YB, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and carotid artery stiffness assessed by ultrafast ultrasound imaging in patients with type 2 diabetes [J]. EJCR, 2019, 111: 34-40.
- [16] ZENG X, FU X, LI X, et al. Association between carotid-cerebral pulse wave velocity and acute ischemic stroke: clinical trial protocol [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(9): 2580-2584.

(收稿日期:2020-11-15, 修回日期:2021-02-10)

引用本文:张帅芝,郝翠芳,张慧敏,等. 子宫内大细胞神经内分泌癌 1 例 [J]. 安徽医药, 2022, 26(6): 1162-1166.

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.06.024.

◇临床医学◇



子宫内大细胞神经内分泌癌 1 例

张帅芝¹, 郝翠芳², 张慧敏³, 苑广慧³

作者单位:¹滨州医学院临床医学院, 山东 烟台 264000;

²青岛市妇女儿童医院生殖中心, 山东 青岛 266000;

³青岛大学医学部, 山东 青岛 266000

通信作者:郝翠芳,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为生殖医学,Email:cuifanghao@aliyun.com

摘要: **目的** 探讨子宫内大细胞神经内分泌癌(large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC)的临床特点、病理特点、诊疗经过及预后情况。**方法** 回顾 1 例烟台毓璜顶医院(第一作者住院医师规范化培训单位)2017 年 5 月妇科收治的子宫内大细胞癌病人的临床表现、病理、治疗及预后。**结果** 女,69 岁,因绝经 13 年,不规则阴道流血 2 个月,以“子宫内大细胞癌”收入院。该病人接受了腹腔镜筋膜外子宫切除+双侧附件切除+淋巴结清扫术,术后病理提示“子宫内大细胞神经内分泌癌”,术后进行了 6 个周期的化疗(依托泊苷+顺铂)和 30 次放疗,术后随访至 2020 年 8 月 6 日已生存了 39 个月。**结论** 子宫内大细胞 LCNEC 具有极强的侵袭性,临床表现无特异性,通过手术以及术后辅以化疗等综合治疗,可以取得良好的预后。

关键词: 子宫内膜肿瘤; 癌,大细胞; 癌,神经内分泌; 治疗; 预后; 老年人

Large cell neuroendocrine carcinoma of endometrium: a case report

ZHANG Shuaizhi¹, HAO Cuifang², ZHANG Huimin³, YUAN Guanghui³

Author Affiliations:¹Clinical Medical College of Binzhou Medical University, Yantai, Shandong 264000, China;

²Reproductive Center, Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao, Shandong 266000,

China; ³Faculty of Medicine of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of endometrial large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC). **Methods** The clinical manifestation, treatment and prognosis of a patient with large cell carcinoma of endometrium treated in the Department of Gynecology of Yuhuangding Hospital of Yantai (the first author's standardized training unit for residents) in May 2017 were reviewed. **Results** A 69-year-old female was admitted to the hospital with "endometrial cancer" because of 13 years of menopause and irregular vaginal bleeding for 2 months. The patient underwent laparoscopic extrafascial hysterectomy and bilateral adnexal resection and lymph node dissection. Postoperative pathology revealed "endometrial large cell neuroendocrine carcinoma". Six cycles of chemotherapy (etoposide and cisplatin) and 30 radiotherapy were performed after operation, and 39 months of survival had been achieved by postoperative follow-up up to August 6, 2020. **Conclusions** Endometrial large cell neuroendocrine carcinoma is highly invasive and has no specific clinical manifestations. A good prognosis can be obtained by surgery and postoperative radiotherapy and chemotherapy.

Key words: Endometrial neoplasms; Carcinoma, large cell; Carcinoma, neuroendocrine; Treatment; The prognosis; Aged

子宫内膜大细胞神经内分泌癌(large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC)是一种极其罕见的具有极强侵袭性的恶性肿瘤。虽然数据仅限于病例报告,但预后似乎很差,类似于其他Ⅱ型子宫内膜癌。由于该肿瘤的罕见,还未建立标准的治疗方法。本研究报告烟台毓璜顶医院(第一作者住院医师规范化培训单位)1例69岁患有子宫内膜LCNEC的妇女,国际妇产科联盟(FIGO)分期为ⅠB期,现报告如下。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人对此报告已签署知情同意书。

1 临床资料

女,69岁,因绝经13年,不规则阴道流血2个月,2017年5月11日就诊于烟台毓璜顶医院妇科门诊。病人56岁自然绝经,既往“2型糖尿病肾病”“高血压3级”“白内障”病史,33年前曾行“剖宫产术”,孕1产1(G1P1)。妇科检查:子宫前位,正常大小。经阴道B超提示:宫腔内探及3.6 cm×3.0 cm不均质回声区并丰富血流信号。后行宫腔镜检查提示:子宫内膜癌。行分段诊刮术,病理提示“(宫腔)中分化子宫内膜样癌”。遂以“子宫内膜癌”收入院,进一步行盆腔增强磁共振成像(MRI)检查显示:子宫内见范围约2.4 cm×3.1 cm×3.1 cm占位,弥散像呈稍高信号影,增强扫描呈轻度不均匀强化。肿瘤标志物:神经元特异性烯醇化酶(NSE)17.02 μg/L、人附睾蛋白(HE4)210 pmol/L。

2 结果

病人于2017年6月6日在全身麻醉下行腹腔镜

筋膜外子宫切除+双侧附件切除术+腹主动脉旁、骶前、盆腔淋巴结清扫术。术中见:子宫前位,略大,左侧宫角饱满,腹主动脉旁可见大小约1.0 cm×0.8 cm肿大淋巴结,余未见明显异常。术后病理回报:神经内分泌癌,侵及深肌层,各组淋巴结未见癌转移。免疫组织化学:突触素(+),嗜铬素A(+),P16(部分+),P53(部分+),Ki-67(80%+),雌激素受体(ER)(胞质弱+),孕激素受体(PR)(核弱+1%),c-erbB-2基因(+1%),人波形蛋白(部分+)。修正诊断为:子宫内膜神经内分泌癌,根据2009年FIGO修订的手术-病理分期为ⅠB期。术后行依托泊苷+顺铂(EP)(依托泊苷0.1 g,第1~5天+顺铂120 mg,第1天,每21天)方案化疗,共化疗2周期。后于放疗科进行放疗(共30次,45 Gy),放疗后又继续原EP方案化疗4周期,末次化疗时间为2018年1月20日。该病人随访复查至2020年8月6日无复发转移征象,已生存了39个月。

3 讨论

神经内分泌癌主要发生在肺部,但偶尔也可在胃肠道^[1]和泌尿生殖道发现,神经内分泌癌在临床中发生较少,预后极差^[2]。子宫的神经内分泌肿瘤按肿瘤分级分为低级别的神经内分泌瘤(类癌)和高级别的神经内分泌癌,后者又分为小细胞神经内分泌癌(small cell neuroendocrine carcinoma, SC-NEC)和LCNEC^[3]。

到目前为止,已经报道了大约90例女性生殖系统SCNEC^[2]。Erhan等^[4]于2004年首次报道LCNEC

发生在子宫内膜。由于LCNEC有时可以与其他组织学类型混合,它们很容易被认为是低分化的子宫内膜样癌而被低估。LCNEC在大体上,典型的表现是局限于子宫内膜的息肉状肿块。典型的病理特征包括高度稀少的间质、溃疡、广泛的肿瘤坏死和小梁状、器质性、栅栏状或玫瑰花样生长^[4]。到目前为止全球报道了大约20例子宫内膜LCNEC。

在女性生殖系统中原发性神经内分泌癌的发生率约为2%,最常发生的部位在宫颈,其次为女性的卵巢,而原发于子宫内膜的神经内分泌癌是十分罕见的恶性程度很高的神经内分泌癌,预后很差,其发生率不足子宫内膜癌的1%,LCNEC也最常见于子宫颈^[5]。女性生殖系统虽然超过75%的SCNEC发生在宫颈,但宫颈SCNEC不到宫颈癌所有病理类型的3%^[6-7]。

有学者推测,神经内分泌癌可能起源于一个共同的前体细胞群,因为它与神经元有许多共同的抗原^[8]。组织学上,子宫内膜神经内分泌癌常与其他子宫内膜恶性肿瘤混合,最常见的是子宫内膜腺癌(子宫内膜样癌最常见,其次是浆液性癌)^[9],较少发生为纯组织型。

Stelow等^[10]曾对结直肠神经内分泌癌组织进行免疫组织化学染色,发现几乎所有病例的错配修复蛋白都是完整的,只有1例MLH1缺失。大多数病例报道集中在SCNEC,迄今为止最大的病例报道中,少数子宫内膜神经内分泌癌是小细胞组织型,大部分是大细胞型。Pocernich等^[11]对25例子宫内膜神经内分泌癌病人进行分析,18例病人进行了DNA错配修复蛋白的免疫组织化学染色,其中MLH1/PMS2缺失6例,MSH2/MSH6缺失1例,单纯MSH6缺失1例,这8例均不符合阿姆斯特丹标准,他表示子宫内膜神经内分泌癌可能与微卫星不稳定有关。虽然大多数肿瘤表现为侵袭性,但仍有一部分病人可能获得5年存活期。与宫颈一样,子宫内膜神经内分泌癌甲状腺转录因子-1(TTF-1)可能呈阳性。然而,TTF-1阳性可能没有宫颈神经内分泌癌常见;在Pocernich等^[11]的研究中,18例神经内分泌癌中只有1例局部表达TTF-1。且子宫内膜神经内分泌癌与HPV无关。有研究指出 β -catenin的异位核定位可能在神经内分泌癌的侵袭过程中发挥作用^[12]。

LCNEC被定义为具有神经内分泌形态(包括花环和外周栅栏)的组织学特征的大细胞癌(肿瘤细胞核直径/小淋巴细胞尺寸比>3),并表达免疫组织化学神经内分泌标志物。免疫组织化学是诊断子宫LCNEC最有用的工具。嗜铬素A和突触素和CD56染色可证实子宫LCNEC的神经内分泌分化。

对以往报道的总结表明,3个肿瘤标志物中的两个可能确认LCNEC的诊断。如果染色清晰,一个阳性反应就足以做出LCNEC的诊断。一些妇科病理学家可能不愿意承认CD56阳性是神经内分泌分化的诊断^[13-14],CD56是一个特异性的标志物,在仅仅是该标志物呈阳性的情况下,应高度怀疑为神经内分泌癌。早期的病例报道表明,NSE可能是一个敏感的标志物,但对诊断可能价值有限^[15]。

确定神经内分泌癌的原发部位很重要,因为它们的行为和对某些治疗的反应因起源部位的不同而不同。虽然现代成像技术可以在大多数晚期疾病病例中准确地确定起源部位,但在15%~20%的病例中,尽管进行了详细的放射学评估,但仍无法确定原发部位。为此,免疫组织化学提供了另一种相对经济有效的策略来尝试寻找原发部位^[16]。

神经内分泌癌也可能与副肿瘤综合征和库欣综合征同时发生^[17-18],还可能发生包括膜性肾小球肾炎^[17]、视网膜病变^[19]等。子宫内膜神经内分泌癌的一般发病年龄为60岁左右,它的发病年龄似乎高于平均年龄为50岁的子宫内膜腺癌病人^[20]。所有子宫内膜LCNEC病人确诊时的中位年龄为71岁(年龄范围为40~88岁)^[21]。子宫内膜神经内分泌癌病人最常见的症状是阴道出血,与其他子宫恶性肿瘤相似,特异性不强。很少有相关的副肿瘤综合征,如库欣综合征、视网膜病变或肾小球病变^[17-19,22]。

由于神经内分泌癌的罕见,缺乏前瞻性数据来指导治疗,此类肿瘤尚无标准的治疗指南,其治疗以传统的子宫内膜癌和小细胞肺癌的治疗为基础,如手术切除、放疗、化疗等^[15,23]。2015年FIGO建议治疗以手术为主,术后辅助放疗^[24]。除非病人希望保留生育能力,否则子宫内膜癌的主要治疗方法是全子宫切除术、双侧输卵管卵巢切除术加淋巴结评估,并在考虑手术治疗后复发的危险因素的情况下给予辅助治疗^[25]。研究显示化疗可能会降低病人死亡的风险,而放疗的作用并不明显^[26]。可用于神经内分泌癌的化疗药物包括依托泊苷和顺铂,还有研究表明,激素治疗可能会提高病人生存率^[27-28]。基于铂和依托泊苷的化疗通常用作辅助治疗,由于宫颈和子宫神经内分泌肿瘤的数据有限,这一数据在很大程度上是从肺的SCNEC推断出来的^[29]。以前的报道描述了各种治疗方法,包括手术、以铂为基础的化疗和放射治疗^[11,30]。虽然有中晚期病人长期生存的报道^[11],但是多数的子宫内膜SCNEC病人都会在确诊2年内复发^[30]。

在以往关于子宫LCNEC的报道中,采用了辅助化疗^[31]和/或放疗^[32]的方案。由于指导子宫或宫颈

LCNEC 治疗的数据有限。目前还没有针对子宫 LCNEC 的前瞻性试验。对于这些肿瘤的最佳治疗方式还没有达成共识。与子宫颈的 LCNEC 一样,子宫内膜的 LCNEC 需要多模式的治疗。大多数医生会倾向于手术,其次是化疗、放疗或两者兼而有之。

这些治疗方案在一定程度上是基于小细胞肺癌的数据,但还没有进行大型研究或前瞻性临床试验来指导子宫内膜 SCNEC 的治疗。尽管报道了临床和病理数据,但只有极少的临床数据可用于阐明这种疾病的临床表现和最佳治疗方案,治疗策略并没有标准化,这种肿瘤的治疗需要手术和系统的、多模式的治疗。特别是腹腔镜手术,即使是早期子宫内膜神经内分泌癌,似乎是一个可行的选择^[33-34]。有多中心研究指出,根治性的手术可以改善子宫内膜神经内分泌癌的预后。即使在晚期病例中,如果希望达到完全手术,妇产科医生也应该考虑根治性手术来改善子宫内膜神经内分泌癌的预后^[35]。

生长抑素类似物抑制肿瘤生长的作用已经在一些动物模型和人类肿瘤细胞系中得到证实,潜在的机制包括抑制参与调节肿瘤生长的激素的分泌,直接或间接抑制 IGF-1,和/或其他促进肿瘤生长的生长因子,抑制血管生成,以及通过特定的生长抑素受体直接抑制肿瘤。1 例子宫内膜 LCNEC 的病人,无论在化疗以及与奥曲肽联合治疗的情况下,病情都有进展^[32]。但也有奥曲肽治疗神经内分泌癌有效的报道。据报道,1 例复发性小细胞肺癌合并 NE 特征,对依托泊苷、顺铂和放疗联合治疗无效,经奥曲肽治疗后获得缓解^[36]。神经内分泌癌的病人预后较差,靶向治疗也可能是其一种潜在的治疗方法。已经有研究者报道了宫颈神经内分泌癌的靶向治疗研究,包括 PD-1、P13 以及 MEK 抑制剂^[37-39],靶向治疗研究在子宫内膜神经内分泌癌病人中开展可能性不大,因为子宫内膜神经内分泌癌太过于罕见。有学者表示,子宫内膜神经内分泌癌的中位生存期和五年生存率分别是 17 个月和 38.3%,而低分化子宫内膜样癌的中位生存期和五年生存率分别是 144 个月和 68.8%,子宫内膜神经内分泌癌的生存率明显低于低分化子宫内膜样癌^[35]。值得注意的是,单纯的子宫内膜神经内分泌癌和根据国际妇产联盟分期为晚期(Ⅲ~Ⅳ期)的病人预后明显更差,且单纯型病人预后明显差于混合型病人,完全手术病人预后明显好于未手术或不完全手术病人^[35]。

子宫内膜 LCNEC 有很强的远处转移和快速复发的倾向。目前尚无子宫 LCNEC 的预后数据。虽然 SCNEC 最初通常对局部治疗有反应,但它更倾向

于血源性复发,导致新的远处转移,而不是局部复发^[6]。

一项小型的回顾性研究显示,宫颈 SCNEC 估计的 3 年无进展生存率(PFS)和总生存率(OS)分别为 22% 和 30%。中位进展时间为 9.1 个月,疾病程度是唯一有意义的预后因素。在同一项研究中,接受以铂为基础的化疗的病病人的 3 年无复发生存率(RFS)和 3 年 OS 均为 83%^[40]。

总之,子宫内膜神经内分泌癌是一种极其罕见的侵袭性极强的恶性肿瘤,预后很差。常见的病理表现和典型的免疫组化特征(突触素、嗜铬素 A 和 CD56)是诊断子宫内膜 LCNEC 的重要依据。早期的手术治疗,术后辅以放化疗等的个体化综合治疗,对于神经内分泌癌病人的预后具有十分重要的意义。文献中病例的数量有限,很难建立子宫内膜 LCNEC 的循证治疗方案。由于这种侵袭性恶性肿瘤的罕见,需要更多的数据来确定发病率。临床医生应积极报告任何新发病例,并可能需要依靠病例报告和回顾来指导治疗。

参考文献

- [1] 张同方,徐皓,方心安. 胃神经内分泌癌 23 例临床病理特点和诊治分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(1): 153-156.
- [2] MATSUMOTO H, NASU K, KAI K, et al. Combined large-cell neuroendocrine carcinoma and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: a case report and survey of related literature [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2016, 42(2): 206-210.
- [3] HOWITT BE, KELLY P, MCCLUGGAGE WG. Pathology of neuroendocrine tumours of the female genital tract[J]. Current Oncology Reports, 2017, 19(9): 59.
- [4] ERHAN Y, DIKMEN Y, YUCEBILGIN MS, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine corpus metastatic to brain and lung: case report and review of the literature[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2004, 25(1): 109-112.
- [5] ABAID LN, CUPP JS, BROWN JV 3RD, et al. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium[J]. Case Rep Oncol, 2012, 5(2): 439-443.
- [6] BRENNAN SM, GREGORY DL, STILLIE A, et al. Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer?[J]. Cancer, 2010, 116(4): 888-895.
- [7] COHEN JG, KAPP DS, SHIN JY, et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients [J/OL]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203(4): 347.e1-e6.DOI: 10.1016/j.ajog.2010.04.019.
- [8] RINDI G, VILLANACCI V, UBIALI A, et al. Endocrine tumors of the digestive tract and pancreas: histogenesis, diagnosis and molecular basis[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2001, 1(3): 323-333.
- [9] CHUN YK. Neuroendocrine tumors of the female reproductive tract: a literature review[J]. J Pathol Transl Med, 2015, 49(6): 450-461.
- [10] STELOW EB, MOSKALUK CA, MILLS SE. The mismatch re-

- pair protein status of colorectal small cell neuroendocrine carcinomas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(11): 1401-1404.
- [11] POCRNICH CE, RAMALINGAM P, EUSCHER ED, et al. Neuroendocrine carcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 25 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(5): 577-586.
- [12] 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.
- [13] MULVANY NJ, ALLEN DG. Combined large cell neuroendocrine and endometrioid carcinoma of the endometrium[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2008, 27(1): 49-57.
- [14] MORITZ AW, SCHLUMBRECHT MP, NADJI M, et al. Expression of neuroendocrine markers in non-neuroendocrine endometrial carcinomas[J]. *Pathology*, 2019, 51(4): 369-374.
- [15] POSLIGUA L, MALPICA A, LIU J, et al. Combined large cell neuroendocrine carcinoma and papillary serous carcinoma of the endometrium with pagetoid spread [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132(11): 1821-1824.
- [16] KOO J, DHALL D. Problems with the diagnosis of metastatic neuroendocrine neoplasms. Which diagnostic criteria should we use to determine tumor origin and help guide therapy?[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2015, 32(6): 456-468.
- [17] MEYDANLI MM, ERGUVA R, ALTINOK MT, et al. Rare case of neuroendocrine small cell carcinoma of the endometrium with paraneoplastic membranous glomerulonephritis [J]. *Tumori*, 2003, 89(2): 213-217.
- [18] SATO H, KANAI G, KAJIWARA H, et al. Small-cell carcinoma of the endometrium presenting as Cushing's syndrome[J]. *Endocr J*, 2010, 57(1): 31-38.
- [19] SEKIGUCHI I, SUZUKI M, SATO I, et al. Rare case of small-cell carcinoma arising from the endometrium with paraneoplastic retinopathy[J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 71(3): 454-457.
- [20] FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006, 95 Suppl 1:S1-S257.
- [21] NGUYEN ML, HAN L, MINORS AM, et al. Rare large cell neuroendocrine tumor of the endometrium: a case report and review of the literature[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2013, 4(8): 651-655.
- [22] CAMPO E, BRUNIER MN, MERINO MJ. Small cell carcinoma of the endometrium with associated ocular paraneoplastic syndrome[J]. *Cancer*, 1992, 69(9): 2283-2288.
- [23] SIDIBE FM, TRAORE Z, GEORGALA A, et al. Small cell carcinoma of the endometrium: a clinicopathological study and management of three cases[J]. *Bull Cancer*, 2018, 105(9): 842-846.
- [24] DENNY L, QUINN M. FIGO cancer report 2015[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131 Suppl 2:S75.
- [25] KOH WJ, ABU-RUSTUM NR, BEAN S, et al. Uterine neoplasms, Version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(2): 170-199.
- [26] SCHLECHTWEIG K, CHEN L, CLAIRE CMST, et al. Neuroendocrine carcinoma of the endometrium: disease course, treatment, and outcomes[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(2): 254-261.
- [27] HWANG JH, LEE JK, LEE NW, et al. Primary small cell carcinoma of the endometrium: report of a case with immunochemical studies[J]. *J Reprod Med*, 2010, 55(1/2): 81-86.
- [28] GARCÍA-YUSTE M, MATILLA JM, CUETO A, et al. Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 31(2): 192-197.
- [29] 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.
- [30] ATIENZA-AMORES M, GUERINI-ROCCO E, SOSLOW RA, et al. Small cell carcinoma of the gynecologic tract: a multifaceted spectrum of lesions[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(2): 410-418.
- [31] MAKIHARA N, MAEDA T, NISHIMURA M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma originating from the uterine endometrium: a report on magnetic resonance features of 2 cases with very rare and aggressive tumor [J/OL]. *Rare tumors*, 2012, 4(3): e37. DOI:10.4081/rt.2012.e37.
- [32] SHAHABI S, PELLICCIOTTA I, HOU J, et al. Clinical utility of chromogranin A and octreotide in large cell neuro endocrine carcinoma of the uterine corpus [J/OL]. *Rare tumors*, 2011, 3(4): e41. DOI:10.4081/rt.2011.e41.
- [33] KURTAY G, TAŞKIN S, KADAN E, et al. Primary endometrial small cell carcinoma[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2012, 32(1): 104-106.
- [34] HU R, JIANG J, SONG G, et al. Mixed large and small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium with serous carcinoma: a case report and literature review [J/OL]. *Medicine*, 2019, 98(29): e16433. DOI:10.1097/MD.00000000000016433.
- [35] MATSUMOTO H, SHIMOKAWA M. Clinicopathologic features, treatment, prognosis and prognostic factors of neuroendocrine carcinoma of the endometrium: a retrospective analysis of 42 cases from the Kansai Clinical Oncology Group/Intergroup study in Japan [J/OL]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30(6): e103. DOI:10.3802/jgo.2019.30.e103.
- [36] VERSCHRAEGEN CF, MATEI C, LOYER E, et al. Octreotide induced remission of a refractory small cell carcinoma of the endometrium[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 1999, 9(1): 80-85.
- [37] LAI ZY, YEO HY, CHEN YT, et al. PI3K inhibitor enhances the cytotoxic response to etoposide and cisplatin in a newly established neuroendocrine cervical carcinoma cell line [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45323-45334.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] ZIVANOVIC O, LEITAO MM JR, PARK KJ, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(3): 590-593.

(收稿日期:2020-09-05,修回日期:2020-10-08)