

宫颈神经内分泌癌的发病机制与治疗进展

尹萍萍¹, 金冰倩¹, 李倩倩¹, 徐玉红²

¹绍兴大学医学院, 浙江 绍兴

²绍兴大学附属第一医院妇科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2026年5月23日; 录用日期: 2026年6月17日; 发布日期: 2026年6月26日

摘要

宫颈神经内分泌癌(Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix, NECC)是一种罕见的侵袭性强的妇科恶性肿瘤, 占全部宫颈癌的0.9%~1.5%, 与常见的宫颈鳞状细胞癌和腺癌相比, NECC患者多在发病早期出现淋巴结转移和远处转移, 预后极差, 各期5年生存率均明显低于同期鳞癌患者。近年来, 高通量测序和scRNA-seq的普及使得NECC的发病机制、肿瘤微环境等的研究不断深入。其中, 高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染(HPV18和HPV16)在NECC的发生发展中起主要作用。HPV整合入宿主基因组联合MYC、SOX、NR4A等基因的热点模式是恶性转化的关键。目前, 治疗NECC的指南较少, 主要以根治手术, 铂类联合依托泊苷为主的全身化疗、同步放化疗为辅。靶向药物(抗血管生成药物)以及免疫检查点抑制剂(PD-1/PD-L1单抗)的研究为改善晚期及复发性NECC患者生存带来了希望, 本文将综述宫颈神经内分泌癌的发病机制和最新治疗进展, 并为个体化精准治疗提供依据。

关键词

宫颈神经内分泌癌, 发病机制, 人乳头瘤病毒, 靶向治疗, 免疫治疗

Pathogenesis and Treatment Advances in Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix

Pingping Yin¹, Bingqian Jin¹, Qianqian Li¹, Yuhong Xu²

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

Received: May 23, 2026; accepted: June 17, 2026; published: June 26, 2026

Abstract

Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix (NECC) is a rare and highly aggressive gynecological malignancy that accounts for 0.9%~1.5% of all cervical cancers; compared with common cervical squamous

cell carcinoma and adenocarcinoma, NECC is more likely to develop lymph node metastasis and distant metastasis at an early stage, leading to an extremely poor prognosis, and its 5-year survival rate at all stages is significantly lower than that of patients with concurrent squamous cell carcinoma. In recent years, the popularization of high-throughput sequencing and single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) has further deepened the research on the pathogenesis and tumor microenvironment of NECC, among which high-risk human papillomavirus (HPV) infection (HPV16 and HPV18) plays a major role in the occurrence and progression of NECC, and the integration of HPV into the host genome combined with hotspot alterations of genes such as MYC, SOX and NR4A is the key to malignant transformation. At present, there are few specific guidelines for the treatment of NECC, and the clinical regimens are mainly based on radical surgery and systemic chemotherapy with platinum combined with etoposide, supplemented by concurrent chemoradiotherapy. Researches on targeted drugs (anti-angiogenic agents) and immune checkpoint inhibitors (PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies) have brought new hope for improving the survival of patients with advanced and recurrent NECC. This article reviews the pathogenesis and latest therapeutic progress of neuroendocrine carcinoma of the cervix, so as to provide a basis for individualized precise treatment.

Keywords

Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix, Pathogenesis, Human Papillomavirus, Targeted Therapy, Immunotherapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈神经内分泌癌(Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix, NECC)是一种罕见的致命的妇科恶性肿瘤。世界卫生组织(WHO) 2020 年发布的第五版女性生殖器官肿瘤分类中将宫颈神经内分泌肿瘤(Neuroendocrine Neoplasms, NeNs)单独作为一个类别, 突出了其生物学特点和临床管理需求[1]-[3]。NECC 主要分为低级别神经内分泌瘤(Neuroendocrine Tumor, NET)和高级别神经内分泌癌(Neuroendocrine Carcinoma, NEC)两大类。其中, 高级别神经内分泌癌进一步细分为小细胞神经内分泌癌(Small Cell Neuroendocrine Carcinoma, SCNEC)和大细胞神经内分泌癌(Large Cell Neuroendocrine Carcinoma, LCNEC)。在宫颈神经内分泌癌中, 小细胞癌最为常见, 约占所有宫颈癌的 1%至 3%, 而大细胞癌则更为罕见, 占比不足 0.5% [1] [4] [5]。

流行病学数据显示, NECC 的发病年龄跨度较大, 中位诊断年龄通常在 37 至 50 岁之间, 较宫颈鳞癌患者的诊断年龄更为年轻[6] [7]。与常见的宫颈鳞状细胞癌(Squamous Cell Carcinoma, SqCC)和腺癌(Adenocarcinoma, Adc)相比, NECC 患者在确诊时往往已处于局部晚期, 且极易发生淋巴血管间隙浸润(Lymphovascular Space Invasion, LVSI)和远处转移, 常见的转移部位包括肺、肝脏、骨骼及脑部[6]-[8]。一项大规模回顾性研究显示, 在 1998 年至 2011 年间共纳入的 1896 例 NECC 患者中, 其在各个临床分期的死亡风险均显著高于宫颈鳞癌患者, 早期(IB 期)的 5 年生存率仅为 55.4%, 而晚期(IIIB 期)则低至 24.4% [9] [10]。Tempfer 等(2018)对 3538 例 NECC 患者的系统评价显示, NECC 在宫颈癌中的合并比例为 1.41%, 其中小细胞癌占 80.4%, 大细胞癌占 12.0%, 患者的总体预后较差, 平均无复发生存期为 16 个月, 平均总生存期为 40 个月[11]。

由于 NECC 的罕见性, 目前临床上缺乏大规模的前瞻性随机对照试验数据, 导致其治疗方案多借鉴

于小细胞肺癌(Small Cell Lung Cancer, SCLC)和其他类型的宫颈癌。然而,近年来的多组学研究表明,NECC在肿瘤微环境与肺外神经内分泌癌存在显著差异[11][12]。因此,深入探讨NECC的发病机制及免疫微环境,对于寻找新的治疗靶点、制定个体化精准治疗策略具有重要意义。本文将结合国内外最新文献[13]-[15],围绕宫颈神经内分泌癌的发病机制及临床治疗进展进行全面综述,以期为临床医师和基础研究者提供参考。

2. 宫颈神经内分泌癌的发病机制

2.1. 人乳头瘤病毒(HPV)感染与致病机制

高危型人乳头瘤病毒(Human Papillomavirus, HPV)感染是宫颈癌发生的主要驱动因素,这一规律同样适用于宫颈神经内分泌癌。然而,与宫颈鳞癌中HPV16占据绝对主导地位不同,NECC表现出对HPV18的显著易感性。多项研究表明,在NECC患者中,HPV18的感染率高达68%至92%,而HPV16的感染率则在18.8%至38.7%之间[16][17]。Castle等(2018)针对宫颈神经内分泌癌中HPV归因的系统评价和荟萃分析进一步证实,HPV16和18是导致该疾病的主要高危型别,且在小细胞癌中的归因比例极高[18]。此外,部分小细胞癌患者常表现为多重高危HPV感染,并常与其他类型的上皮性肿瘤(如腺癌或鳞癌)伴发[19]。张师前等(2022)的专家指导意见也指出,NECC与HPV感染有关,尤其是HPV16/18感染率占比最高,大多数NECC患者p16染色呈阳性表达[20]。这种特定型别的病毒偏好性提示,HPV16/18可能在诱导宫颈上皮细胞向神经内分泌方向分化的过程中发挥了独特的作用,其具体机制尚待深入研究。

HPV整合入宿主基因组是导致细胞恶性转化的关键步骤。在NECC中,HPV的整合模式表现出高度的特异性和复杂性。一项基于大样本队列(共214例稀有生物样本)的全基因组测序(WGS)和高通量HPV捕获测序(VCS)研究发现,超过64.8%的HPV整合位点存在微同源序列(Microhomology, MH)或小片段插入,这支持了微同源介导的末端连接(Microhomology-Mediated End Joining, MMEJ)是HPV整合的主要机制[16]。更为重要的是,HPV在NECC宿主基因组中的整合并非随机分布,而是高度富集于特定的基因家族。研究鉴定出多个HPV整合热点基因家族,包括MYC家族(37.9%)、SOX家族(8.4%)、NR4A家族(6.3%)、ANKRD家族(7.4%)以及CEA家族(3.2%) [16]。值得注意的是,HPV18倾向于整合在MYC家族基因附近,而HPV16则更多整合在SOX2和NR4A家族基因附近,这种型别特异性的整合偏好性进一步揭示了两种病毒亚型在NECC发生中的不同致癌途径。

这些整合事件通过三种主要模式驱动肿瘤的发生:第一,通过串联重复导致原癌基因(如MYCN、MYC和NR4A2)的扩增;第二,形成致癌融合基因(如FGFR3-TACC3和ANKRD12-NDUFV2);第三,通过病毒长控制区(Long Control Region, LCR)的顺式调控作用激活邻近原癌基因(如MYC)的表达[16]。值得注意的是,近半数(45.3%)的NECC样本在至少两个癌症相关基因附近发生了HPV整合,这种“双重打击”效应可能是导致NECC临床侵袭性极强的重要分子基础[16]。此外,所有发生HPV整合的基因组位点均表现出显著的DNA扩增信号,提示病毒整合可能触发了宿主基因组的不稳定性[21][22]。

HPV的E6和E7癌蛋白在NECC的致癌过程中同样发挥着核心作用。E6蛋白通过与E3泛素连接酶E6AP结合,促进p53蛋白的泛素化降解,从而抑制细胞凋亡;E7蛋白则通过与视网膜母细胞瘤蛋白(Rb)结合并促进其降解,解除Rb对E2F转录因子的抑制,导致细胞周期失控和无限增殖[11][23][24]。这种由病毒蛋白介导的双重抑癌基因功能丧失,是NECC恶性转化的核心分子事件[23]-[25]。此外,HPV整合还可能导致宿主基因组的不稳定性和表观遗传修饰的改变,进一步促进肿瘤细胞的恶性进展[21][22]。

2.2. 肿瘤微环境与细胞异质性

肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)在肿瘤的发生、侵袭及免疫逃逸中发挥着至关重要的作

用。由于 NECC 的罕见性, 以往对其 TME 的了解十分有限。近期, 多项基于单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)的突破性研究, 首次揭示了宫颈小细胞神经内分泌癌的单细胞转录组图谱及高度的肿瘤异质性[26] [27] [28]。

Xiang 等人对 6 例匹配的 SCNEC 癌灶及癌旁正常宫颈组织进行了 scRNA-seq 分析, 共获得了 68,455 个高质量细胞, 并将其聚类为 8 种细胞类型[26]。结果显示, 与正常上皮细胞相比, SCNECC 的恶性上皮细胞表现出显著的神经内分泌分化增强(如 NEUROD1、ASCL1、INSM1 等转录因子高表达)和上皮角质化特征减弱(如 KRT 家族基因表达下降)。此外, SCNECC 原发灶中的基质细胞比例大幅减少, 表明其属于一种“基质缺乏型”肿瘤, 这与其高度侵袭性的临床行为相吻合[26] [28]。

基于关键转录因子的表达模式, 研究者将 SCNEC 的恶性上皮细胞划分为四个分子亚型: ASCL1 亚型(A-type)、NEUROD1 亚型(N-type)、POU2F3 亚型(P-type)和 YAP1 亚型(Y-type) [26]。这种分子分型不仅反映了肿瘤细胞在神经内分泌分化程度上的差异, 还揭示了不同的致癌途径和治疗敏感性。A-type 和 N-type 主要与神经内分泌功能相关, α 亚群高表达神经内分泌标志物 ZNF536、DNER、CHGA、RFX6 和 VIP; P-type (β 亚群)则主要涉及免疫、内分泌调节和抗肿瘤耐药相关通路, 表现出潜在的免疫细胞浸润增强特征, 可能对免疫治疗更为敏感; Y-type (γ 亚群)则缺乏神经内分泌特征, 与终末上皮分化相关[26]。值得特别关注的是, N-type 细胞高表达 SLFN11 和 mTOR, 提示其可能对 DNA 损伤药物(如 PARP 抑制剂)和 mTOR 抑制剂具有较高的敏感性, 为精准治疗提供了重要线索[26] [27]。

另一项由 Wang 等人开展的 scRNA-seq 研究则重点探讨了 SCNEC 的细胞起源和进化规律[28]。该研究发现, SCNEC 的恶性细胞可能起源于宫颈储备细胞(Reserve Cells), 这些细胞在 HPV 感染和特定基因突变的共同驱动下, 逐步获得神经内分泌分化特征并发生恶性转化。此外, 该研究还揭示了 SCNECC 中存在显著的上皮-间质转化(EMT)特征, 这可能是其高度侵袭性和早期转移的重要机制之一[28]。

在免疫微环境方面, SCNEC 表现出显著的异质性。部分患者的肿瘤组织中存在较高比例的调节性 T 细胞(Tregs)和耗竭型 CD8⁺T 细胞浸润, 同时伴有免疫检查点分子(如 PD-L1、TIM-3、LAG-3 等)的异常表达[26]。细胞间通讯分析还鉴定出多条在不同亚型间差异表达的信号通路, 包括 MHC-I 类分子介导的抗原呈递通路和多种趋化因子信号轴, 这些通路的差异可能决定了不同亚型 NECC 患者对免疫治疗的不同响应。这种免疫抑制性的微环境特征, 为 NECC 患者接受免疫检查点抑制剂治疗提供了理论依据, 同时也提示需要通过精准分型来筛选免疫治疗的潜在获益人群[26] [28]。

3. 治疗进展

由于宫颈神经内分泌癌的罕见性, 目前国际上尚无专门针对该病的大规模前瞻性随机对照试验(RCT), 其治疗方案主要基于回顾性研究、专家共识以及借鉴小细胞肺癌(SCLC)和其他类型宫颈癌的治疗经验。目前尚无专门针对 NECC 的国际标准治疗指南, 但国内已发布了《子宫颈神经内分泌癌诊断与治疗专家指导意见(2022 年版)》[20], 为规范化诊疗提供了重要参考[20]。总体而言, NECC 的治疗强调多学科综合治疗(Multidisciplinary Team, MDT), 包括手术、化疗、放疗以及新兴的靶向和免疫治疗。

3.1. 早期疾病的手术与放疗

对于早期(FIGO 2018 分期 IA~IB2 期及部分 IIA 期)的 NECC 患者, 根治性子宫切除术联合双侧盆腔淋巴结清扫术(伴或不伴腹主动脉旁淋巴结取样)是首选的初始治疗方案[29] [30]。然而, 由于 NECC 极易发生早期微转移, 单纯手术往往不足以控制疾病。因此, 术后辅助化疗(伴或不伴放疗)被认为是改善早期患者预后的关键[1] [8] [29] [30]。

一项基于神经内分泌宫颈肿瘤登记处(NeCTuR)的多中心研究评估了早期高级别 NECC 患者接受根

治性子宫切除术的作用,进一步支持了在早期疾病中手术作为初始治疗的价值[31]。Cohen等(2015)的多机构经验总结也指出,对于早期 SCNEC,多模式综合治疗是改善局部控制和生存的关键[32]。

术后辅助治疗(放疗或化疗)可显著降低局部复发率。Shen等(2019)对早期 SCNEC 术后放疗价值的分析显示,辅助放疗能显著降低局部复发率(10.7% vs 60.0%),并显著延长无病生存期(DFS),尽管对总生存期(OS)的改善不明显[33]。

Lin等(2020)基于 SEER 数据库对 503 例 SCNEC 患者的分析表明,局部治疗策略是 CSS 和 OS 的独立预后因素。对于 FIGO I 期患者,接受根治性手术的患者其 5 年 CSS (50.0% vs 27.9%)和 OS (57.8% vs 29.6%)显著优于接受原发性放疗的患者;而对于 III 期患者,增加近距离放疗可显著改善 OS [34]。

关于早期 NECC 的最佳治疗模式,目前仍存在一定争议。一些回顾性研究表明,对于肿瘤直径较小(<4 cm)且无淋巴结转移的早期患者,根治性手术联合术后辅助化疗(如 EP 方案:依托泊苷 + 顺铂)可获得较好的生存获益。然而,对于存在高危因素(如淋巴结阳性、切缘阳性、深层间质浸润或 LVSI 阳性)的患者,术后同步放化疗(Concurrent Chemoradiotherapy, CCRT)则是必不可少的[1] [8] [35]。

3.2. 局部晚期与晚期疾病的全身治疗

对于局部晚期(FIGO IIB~IVA 期)的 NECC 患者,根治性同步放化疗(CCRT)是目前的标准治疗方案。放疗通常包括盆腔外照射(External Beam Radiotherapy, EBRT)和腔内近距离放疗(Brachytherapy)。在化疗方案的选择上,依托泊苷联合顺铂或卡铂(EP/EC 方案)是最常用的同步及辅助化疗方案。多项研究证实,在 CCRT 后序贯给予 2 至 4 个周期的 EP 方案全身化疗,可显著降低远处转移的风险,改善患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS) [1] [8] [36] [37]。宋晓晨等(2024)的单中心回顾性队列研究(北京协和医院,46 例局部晚期 NECC 患者)也表明,手术联合放化疗在局部晚期 NECC 中具有潜在优势,手术联合放化疗组的中位 PFS (32.0 个月)和中位 OS (50.0 个月)均优于同步放化疗组(分别为 17.0 个月和 37.0 个月),尽管差异未达统计学意义,但该研究支持多模式治疗策略是治疗局部晚期 NECC 的重要组成部分[38]。

对于晚期(FIGO IVB 期)或复发性 NECC 患者,全身姑息性化疗是主要的治疗手段。一线化疗方案同样首选 EP 或 EC 方案。然而,NECC 对一线铂类化疗的初始反应率虽然较高,但极易在短期内产生耐药并复发。对于复发性 NECC,二线化疗方案的选择较为有限,常用的药物包括拓扑替康、紫杉醇、伊立替康、多柔比星等。近年来,拓扑替康、紫杉醇联合贝伐珠单抗(TPB 方案)在复发性宫颈癌(包括 NECC)中显示出一定的疗效,被 NCCN 指南推荐为复发性疾病的治疗选择之一[1] [8] [39] [40]。

3.3. 靶向治疗与免疫治疗的探索

随着对 NECC 分子机制研究的深入,靶向治疗和免疫治疗为改善晚期及复发性患者的预后带来了新的曙光。

血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)在 NECC 中常呈高表达,促进肿瘤血管生成和转移。贝伐珠单抗(Bevacizumab)作为一种抗 VEGF 单抗,已在多项研究中证实可延长复发性宫颈癌患者的生存期。在 NECC 中,贝伐珠单抗联合化疗(如 TPB 方案)也显示出良好的耐受性和一定的生存获益。此外,小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂(如安罗替尼、阿帕替尼)在晚期 NECC 的后线治疗中也展现出潜在的疗效,部分患者获得了疾病稳定或部分缓解[1] [8] [41] [42]。

部分 NECC 患者(特别是 N-type 亚型)高表达 SLFN11,这是一种对 DNA 损伤药物(如铂类、PARP 抑制剂)敏感的生物标志物[26]。此外,NECC 中存在一定比例的同源重组修复(Homologous Recombination Repair, HRR)基因突变(如 BRCA1/2、ARID1A)。Carroll等(2020)的研究评估了高级别 NECC 中 PARP-1 和 PD-L1 的表达,发现 91%的小细胞癌标本表达 PARP-1,其中 55%呈高表达,这在未来的临床试验中纳入 PARP 抑制剂提供了强有力的理论依据。因此,PARP 抑制剂(如奥拉帕利、尼拉帕利)在携带特定

基因突变或 SLFN11 高表达的 NECC 患者中具有广阔的应用前景,相关临床试验也正在积极开展中[6][8][43]。

目前免疫治疗在多种实体瘤中取得了突破性进展。在 NECC 中,尽管其总体肿瘤突变负荷(TMB)较低,但部分患者存在 PD-L1 的阳性表达及微卫星不稳定(MSI-H)/错配修复缺陷(dMMR)[1][6][43],另有研究也指出,纯高级别 NECC 通常微卫星稳定且绝大多数 PD-L1 表达阴性[44]。单细胞测序研究也证实了特定亚型(如 P-type)NECC 中存在增强的免疫细胞浸润,为免疫治疗提供了潜在的生物学基础[26]。目前,PD-1/PD-L1 单抗(如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、卡瑞利珠单抗等)单药或联合化疗、抗血管生成药物在晚期 NECC 的治疗中已显示出初步的疗效[45][46]。此外,过继性免疫细胞治疗(Adoptive Immune-Cell Therapy)也作为一种新兴的免疫治疗手段在 NECC 中进行了探索。Goto 等(2020)的研究表明,过继性免疫细胞治疗在子宫颈神经内分泌癌的治疗中具有一定的安全性和潜在疗效,为晚期患者提供了新的治疗选择[47]。

3.4. 预防性脑照射(PCI)的探讨

在小细胞肺癌(SCLC)中,预防性脑照射(Prophylactic Cranial Irradiation, PCI)被常规推荐用于初始治疗后达到完全缓解的患者,以降低脑转移风险并延长生存期。然而,在子宫颈神经内分泌癌中,PCI 的价值一直备受争议。

回顾性研究表明,NECC 脑转移的发生率相对较低(通常在 5%至 15%之间),远低于 SCLC(可达 50%以上)[1][8][48]。因此,对所有 NECC 患者常规进行 PCI 可能会导致过度治疗,并增加神经认知功能障碍等晚期毒性反应的风险。目前的主流观点认为,不推荐对早期 NECC 患者进行常规 PCI;对于局部晚期或存在多发转移高危因素的患者,应在充分评估脑转移风险与放疗毒性后,个体化地决定是否实施 PCI。定期进行脑部 MRI 筛查可能是更为合理的随访策略[1][8][49][50]。

3.5. 分层治疗决策与特殊亚型的个体化治疗

子宫颈神经内分泌癌具有高度异质性,临床治疗需结合医疗资源可及性、分子生物学特征及病理亚型差异,实施规范化分层与个体化管理。针对晚期或复发性患者,在资源有限场景下,二线治疗优先选用依托泊苷或伊立替康单药,兼顾疗效、安全性与经济性;在标准资源条件下,可采用拓扑替康联合紫杉醇方案,有条件时联用贝伐珠单抗以进一步提升治疗效果。

对于初诊晚期/复发、铂类一线化疗短期内进展、拟参与靶向或免疫临床试验,以及神经内分泌标志物强阳性的患者,强烈建议开展规范分子检测,检测指标应包含 PD-L1、MSI/dMMR、SLFN11、BRCA1/2 及 HRR 通路基因,为精准治疗提供依据。

此外,大细胞神经内分泌癌(LCNEC)作为罕见亚型,早期推荐根治性手术联合术后同步放化疗,晚期一线优选紫杉醇联合铂类方案;由于其免疫原性更高、同源重组修复基因突变更常见,对免疫检查点抑制剂与 PARP 抑制剂的治疗获益优于小细胞亚型。结合 ASCL1、NEUROD1、POU2F3、YAP1 分子分型实施靶向与免疫联合治疗,可显著提升晚期及复发患者的生存获益。

4. 基于分子特征的治疗新策略

综上所述,子宫颈神经内分泌癌存在显著分子异质性,依据 ASCL1、NEUROD1、POU2F3、YAP1 关键转录因子表达可分为四种分子亚型,为精准治疗提供了核心依据。其中,NEUROD1 亚型高表达 SLFN11 与 mTOR,对 PARP 抑制剂、mTOR 抑制剂及 DNA 损伤类药物敏感性更高;POU2F3 亚型免疫细胞浸润增强,更适合免疫治疗。

靶向治疗以抗血管生成药物为主,贝伐珠单抗联合化疗疗效确切,安罗替尼、阿帕替尼等小分子酪

氨酸激酶抑制剂在后线治疗中具有疾病控制作用。免疫治疗以 PD-1/PD-L1 单抗为核心, 单药或联合化疗、抗血管生成药物在晚期患者中显示初步疗效。结合分子分型的靶向 - 免疫联合策略, 是改善晚期及复发性宫颈神经内分泌癌预后的重要新方向。

5. 预后因素分析

宫颈神经内分泌癌的预后极差, 其 5 年总生存率通常在 30%至 40%之间, 远低于同期的宫颈鳞癌患者。准确评估预后因素对于指导个体化治疗和随访具有重要意义。

FIGO 分期是目前公认的最重要的独立预后因素。早期(I~IIA 期)患者的生存率显著优于晚期(IIIB~IV 期)患者[1] [9] [10]。一项多中心研究(65 例患者, 2003~2016 年)显示, FIGO 2018 分期 I~IIA 期患者的 5 年总生存率为 60%, 而 IIIB~IVA 期患者仅为 50%, IVB 期患者则为 0% [6] [51]。此外, 淋巴结转移、肿瘤直径大于 4 cm、深层间质浸润(>2/3)、宫旁浸润以及手术切缘阳性均被证实与不良预后密切相关[1] [3] [52]。

患者的诊断年龄对预后的影响尚存争议。有研究指出, 年龄大于 60 岁的早期患者生存率较低, 而对于晚期患者, 年龄大于 60 岁或小于 45 岁均提示预后不良[6]。此外, 吸烟史被认为是 NECC 的独立不良预后因素, 这可能与吸烟导致的基因组突变负荷增加有关[6]。

随着分子病理学的发展, 一些特定的生物标志物展现出预后评估价值。例如, 嗜铬粒蛋白 A (CgA) 的阳性表达通常提示肿瘤分化程度更低、侵袭性更强, 是独立的不良预后因素[1]。近期的单细胞测序研究还发现, YAP1 基因的高表达与 NECC 患者的较差生存期显著相关(Cox $p < 0.05$)。研究者结合 YAP1 表达水平及其他临床病理因素(如分期、淋巴结状态), 成功构建了预测 NECC 患者预后的列线图(Nomogram)模型, 为临床提供了更为精准的预后评估工具[26] [53]。

6. 总结与展望

宫颈神经内分泌癌作为一种罕见且高度恶性的妇科肿瘤, 其发病机制复杂, 涉及高危型 HPV 感染(尤其是 HPV18)的整合驱动以及高度异质性的肿瘤微环境。尽管目前以手术和铂类联合依托泊苷化疗为主的综合治疗模式在一定程度上改善了早期患者的生存, 但晚期及复发性患者的预后依然堪忧。

当前 NECC 研究面临的巨大挑战在于病例稀少, 难以开展大规模的前瞻性随机对照试验。未来的研究方向应聚焦于以下几个方面: 第一, 依托多中心、跨国界的罕见肿瘤登记系统(如 Neuroendocrine Cervical Tumor Registry), 开展大样本的真实世界研究, 以优化和规范现有的治疗方案, 并明确不同治疗模式在各分期患者中的最佳适应证。第二, 充分利用单细胞测序、空间转录组学等前沿技术, 深入解析 NECC 的肿瘤异质性和免疫微环境, 完善基于分子特征(如 ASCL1、NEUROD1、POU2F3、YAP1 亚型)的精准分型, 为个体化治疗方案的制定提供分子依据。第三, 大力发展类器官(Organoids)和人源肿瘤异种移植(Patient-Derived Xenograft, PDX)模型。这些临床前模型能够高度还原患者原发肿瘤的组织学特征和基因组变异, 为高通量药物筛选、耐药机制研究及个体化治疗方案的制定提供强大的平台支持[54]-[56]。第四, 积极探索多靶点联合治疗策略。例如, 针对 SLFN11 高表达患者的 PARP 抑制剂, 以及免疫检查点抑制剂与抗血管生成药物的协同联用, 均是值得深入探索的方向。

综上所述, 随着分子生物学技术的不断进步和靶向、免疫治疗的深入探索, 宫颈神经内分泌癌的诊疗将逐步迈入精准医疗的新时代, 未来将继续深入研究 NECC 的发病机制, 为 NECC 的精准治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Ren, X., Wu, W., Li, Q., Li, W. and Wang, G. (2023) Advances in Research, Diagnosis, and Treatment of Neuroendocrine Cervical Carcinoma: A Review. *Oncology Reviews*, 17, Article 11764.

- [2] McCluggage, W.G., Singh, N. and Gilks, C.B. (2022) Key Changes to the World Health Organization (WHO) Classification of Female Genital Tumours Introduced in the 5th Edition (2020). *Histopathology*, **80**, 762-778. <https://doi.org/10.1111/his.14609>
- [3] Howitt, B.E., Kelly, P. and McCluggage, W.G. (2017) Pathology of Neuroendocrine Tumours of the Female Genital Tract. *Current Oncology Reports*, **19**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0617-2>
- [4] Salvo, G., Flores Legarreta, A., Ramalingam, P., Jhingran, A., Bhosale, P., Saab, R., *et al.* (2023) Clinicopathologic Characteristics, Oncologic Outcomes, and Prognostic Factors in Neuroendocrine Cervical Carcinoma: A Neuroendocrine Cervical Tumor Registry Study. *International Journal of Gynecological Cancer*, **33**, 1359-1369. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004708>
- [5] Dores, G.M., Qubaiah, O., Mody, A., Ghabach, B. and Devesa, S.S. (2015) A Population-Based Study of Incidence and Patient Survival of Small Cell Carcinoma in the United States, 1992-2010. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 185. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1188-y>
- [6] Wang, Y., Qiu, H., Lin, R., Hong, W., Lu, J., Ling, H., *et al.* (2024) Advancements in the Understanding of Small-Cell Neuroendocrine Cervical Cancer: Where We Stand and What Lies Ahead. *Journal of Personalized Medicine*, **14**, Article 462. <https://doi.org/10.3390/jpm14050462>
- [7] Chen, J., Macdonald, O.K. and Gaffney, D.K. (2008) Incidence, Mortality, and Prognostic Factors of Small Cell Carcinoma of the Cervix. *Obstetrics & Gynecology*, **111**, 1394-1402. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e318173570b>
- [8] Chao, A., Wu, R.C., Lin, C.Y., Chang, T.C. and Lai, C.H. (2023) Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix: From Molecular Basis to Therapeutic Advances. *Biomedical Journal*, **46**, Article 100633. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2023.100633>
- [9] Margolis, B.A., Wright, J.D., Chen, L., Hou, J.Y., Tergas, A.I. and Burke, W.M. (2016) Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix: Poor Survival Despite Aggressive Treatment at All Stages. *Gynecologic Oncology*, **141**, 84. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.235>
- [10] Intaraphet, S., Kasatpibal, N. and Søgaard, M. (2014) Histological Type-Specific Prognostic Factors of Cervical Small Cell Neuroendocrine Carcinoma, Adenocarcinoma, and Squamous Cell Carcinoma. *OncoTargets and Therapy*, **7**, 1205-1214.
- [11] Tempfer, C.B., Tischoff, I., Dogan, A., Hilal, Z., Schultheis, B., Kern, P., *et al.* (2018) Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix: A Systematic Review of the Literature. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 530. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4447-x>
- [12] Eskander, R.N., Elvin, J., Gay, L., Ross, J.S., Miller, V.A. and Kurzrock, R. (2020) Unique Genomic Landscape of High-Grade Neuroendocrine Cervical Carcinoma: Implications for Rethinking Current Treatment Paradigms. *JCO Precision Oncology*, **4**, 972-987. <https://doi.org/10.1200/po.19.00248>
- [13] 江晓霞, 郝玉洁, 李政. 子宫颈神经内分泌癌发生发展机制及临床治疗的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2025, 38(4): 334-340.
- [14] 潘忠勉, 冯丽媛, 李力. 宫颈神经内分泌癌治疗的新进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2023, 50(1): 35-39.
- [15] 张君璐, 蔡鸿宁. 宫颈神经内分泌癌的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2025, 17(5): 6-10.
- [16] Wang, X., Jia, W., Wang, M., Liu, J., Zhou, X., Liang, Z., *et al.* (2022) Human Papillomavirus Integration Perspective in Small Cell Cervical Carcinoma. *Nature Communications*, **13**, Article No. 5968. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33359-w>
- [17] Pei, X., Xiang, L., Chen, W., Jiang, W., Yin, L., Shen, X., *et al.* (2021) The Next Generation Sequencing of Cancer-Related Genes in Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix. *Gynecologic Oncology*, **161**, 779-786. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.04.019>
- [18] Castle, P.E., Pierz, A. and Stoler, M.H. (2018) A Systematic Review and Meta-Analysis on the Attribution of Human Papillomavirus (HPV) in Neuroendocrine Cancers of the Cervix. *Gynecologic Oncology*, **148**, 422-429. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.12.001>
- [19] Li, P., Ma, J., Zhang, X., Guo, Y., Liu, Y., Li, X., *et al.* (2018) Cervical Small Cell Carcinoma Frequently Presented in Multiple High Risk HPV Infection and Often Associated with Other Type of Epithelial Tumors. *Diagnostic Pathology*, **13**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s13000-018-0709-9>
- [20] 张师前, 屈庆喜, 林仲秋. 子宫颈神经内分泌癌诊断与治疗专家指导意见(2022年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(2): 170-175.
- [21] Pett, M. and Coleman, N. (2007) Integration of High-Risk Human Papillomavirus: A Key Event in Cervical Carcinogenesis? *The Journal of Pathology*, **212**, 356-367. <https://doi.org/10.1002/path.2192>
- [22] Klaes, R., Woerner, S.M., Ridder, R., *et al.* (1999) Detection of High-Risk Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer by Amplification of Transcripts Derived from Integrated Papillomavirus Oncogenes. *Cancer Research*, **59**,

- 6132-6136.
- [23] Tomaić, V. (2016) Functional Roles of E6 and E7 Oncoproteins in HPV-Induced Malignancies at Diverse Anatomical Sites. *Cancers*, **8**, Article No. 95. <https://doi.org/10.3390/cancers8100095>
- [24] Yugawa, T. and Kiyono, T. (2009) Molecular Mechanisms of Cervical Carcinogenesis by High-Risk Human Papillomaviruses: Novel Functions of E6 and E7 Oncoproteins. *Reviews in Medical Virology*, **19**, 97-113. <https://doi.org/10.1002/rmv.605>
- [25] Shamir, E.R., Devine, W.P., Pekmezci, M., Umetsu, S.E., Krings, G., Federman, S., *et al.* (2019) Identification of High-Risk Human Papillomavirus and Rb/E2F Pathway Genomic Alterations in Mutually Exclusive Subsets of Colorectal Neuroendocrine Carcinoma. *Modern Pathology*, **32**, 290-305. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0131-6>
- [26] Xiang, X., Tao, X., Hua, K., Jiang, H. and Ding, J. (2025) Single-Cell RNA Sequencing Reveals Tumor Heterogeneity in Small Cell Neuroendocrine Cervical Carcinoma. *Communications Biology*, **8**, Article No. 184. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-07605-y>
- [27] Chen, X., Wang, K., Liao, X., Zheng, X., Yang, S., Han, C., *et al.* (2025) Single-Cell RNA Sequencing Reveals the Cellular Origin and Evolution of Small-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix. *Journal of Medical Virology*, **97**, e70183. <https://doi.org/10.1002/jmv.70183>
- [28] Wang, T., Zhang, L., Mei, S., Wang, B., Liu, J., Yang, W., *et al.* (2025) Single-Cell RNA Sequencing Highlights the Unique Tumor Microenvironment of Small Cell Neuroendocrine Cervical Carcinoma. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05977-z>
- [29] Zhang, Y., Fan, Y., Zhang, P., Ruan, J., Mu, Y. and Li, J. (2022) Cervical Cancer Recurrence and Patient Survival after Radical Hysterectomy Followed by Either Adjuvant Chemotherapy or Adjuvant Radiotherapy with Optional Concurrent Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 823064. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.823064>
- [30] Takekuma, M., Kasamatsu, Y., Kado, N., Kuji, S., Tanaka, A., Takahashi, N., *et al.* (2016) Adjuvant Chemotherapy versus Concurrent Chemoradiotherapy for High-Risk Cervical Cancer after Radical Hysterectomy and Systematic Lymphadenectomy. *International Journal of Clinical Oncology*, **21**, 741-747. <https://doi.org/10.1007/s10147-016-0955-3>
- [31] Salvo, G., Ramalingam, P., Legarreta, A.F., *et al.* (2021) Role of Radical Hysterectomy in Patients with Early-Stage High-Grade Neuroendocrine Cervical Carcinoma: A NeCTuR Study. *International Journal of Gynecological Cancer*, **31**, 495-501.
- [32] Cohen, J.G., *et al.* (2015) Small Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Multi-Institutional Experience. *Gynecologic Oncology*, **30**, 174-180. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000612>
- [33] Shen, T., Jiang, Y.H., Zou, Y.Y., *et al.* (2019) Adjuvant Radiation and Prognostic Factors in Surgically Treated Early-Stage Small Cell Carcinoma of the Cervix. *Radiation Oncology*, **14**, Article 203.
- [34] Lin, L.M., Lin, Q., Liu, J., *et al.* (2020) Prognostic Factors and Treatment Comparison in Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix Based on Population Analyses. *Cancer Medicine*, **9**, 6524-6532. <https://doi.org/10.1002/cam4.3326>
- [35] Kim, S.I., Kim, J.Y., Wee, C.W., Lee, M., Kim, H.S., Chung, H.H., *et al.* (2021) Survival Impact of Additional Chemotherapy after Adjuvant Concurrent Chemoradiation in Patients with Early Cervical Cancer Who Underwent Radical Hysterectomy. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 1260. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08940-z>
- [36] Pei, X., Xiang, L., Ye, S., He, T., Cheng, Y., Yang, W., *et al.* (2017) Cycles of Cisplatin and Etoposide Affect Treatment Outcomes in Patients with FIGO Stage I-II Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix. *Gynecologic Oncology*, **147**, 589-596. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.09.022>
- [37] Fjällskog, M.L.H. and Granberg, D.P.K. (2001) Treatment with Cisplatin and Etoposide in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Cancer*, **92**, 1101-1107. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010901\)92:5<1101::aid-cnrc1426>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010901)92:5<1101::aid-cnrc1426>3.0.co;2-v)
- [38] 宋晓晨, 张卉, 曹冬焱, 等. 手术联合放疗在局部晚期子宫颈神经内分泌癌中的价值: 单中心回顾性队列研究[J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(3): 200-209.
- [39] Frumovitz, M., Munsell, M.F., Burzawa, J.K., Byers, L.A., Ramalingam, P., Brown, J., *et al.* (2017) Combination Therapy with Topotecan, Paclitaxel, and Bevacizumab Improves Progression-Free Survival in Recurrent Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix. *Gynecologic Oncology*, **144**, 46-50. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.040>
- [40] Frumovitz, M., Chisholm, G.B., Jhingran, A., Ramalingam, P., Flores-Legarreta, A., Bhosale, P., *et al.* (2023) Combination Therapy with Topotecan, Paclitaxel, and Bevacizumab Improves Progression-Free Survival in Patients with Recurrent High-Grade Neuroendocrine Cervical Cancer: A Neuroendocrine Cervical Tumor Registry (NeCTuR) Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **228**, 445.e1-445.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.12.009>
- [41] Yang, H., Huang, S.G., Dong, M., Wang, X., He, J., Su, H., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Bevacizumab in

- Neoadjuvant and Concurrent Chemoradiotherapy for Refractory Cervical Cancer Patients. *Biomolecules and Biomedicine*, **24**, 1586-1594. <https://doi.org/10.17305/bb.2024.10528>
- [42] Valenza, C., Spada, F., Multinu, F., Benini, L., Borghesani, M., Algeri, L., *et al.* (2023) Multimodal Treatment for Resectable Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix. *Endocrine-Related Cancer*, **30**, e230112. <https://doi.org/10.1530/erc-23-0112>
- [43] Ji, X., Sui, L., Song, K., Lv, T., Zhao, H. and Yao, Q. (2021) PD-L1, PARP1, and MMRs as Potential Therapeutic Biomarkers for Neuroendocrine Cervical Cancer. *Cancer Medicine*, **10**, 4743-4751. <https://doi.org/10.1002/cam4.4034>
- [44] Carroll, M.R., Ramalingam, P., Salvo, G., Fujimoto, J., Solis Soto, L.M., Phoolcharoen, N., *et al.* (2020) Evaluation of PARP and PDL-1 as Potential Therapeutic Targets for Women with High-Grade Neuroendocrine Carcinomas of the Cervix. *International Journal of Gynecological Cancer*, **30**, 1303-1307. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001649>
- [45] Qiu, H., Wang, M., Wang, D., Wang, Y., Su, N., Yan, S., *et al.* (2024) Efficacy of PD-1/PD-L1 Blockade Immunotherapy in Recurrent/Metastatic High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix: A Retrospective Study. *Heliyon*, **10**, e37503. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37503>
- [46] Gubbi, S., Vijayvergia, N., Yu, J.Q., Klubo-Gwiezdzinska, J. and Koch, C.A. (2022) Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Neuroendocrine Tumors. *Hormone and Metabolic Research*, **54**, 795-812. <https://doi.org/10.1055/a-1908-7790>
- [47] Goto, S., Terao, Y., Kamigaki, T., Takimoto, R., Naitoh, K., Makita, K., *et al.* (2020) Adoptive Immune-Cell Therapy for the Treatment of Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix. *Anticancer Research*, **40**, 4741-4748. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14475>
- [48] Yazıcı, O., Ozdemir, N.Y., Sendur, M.A.N., Aksoy, S. and Zengin, N. (2014) Current Approaches for Prophylactic Cranial Irradiation in Extrapulmonary Small Cell Carcinoma. *Current Medical Research and Opinion*, **30**, 1327-1336. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.904771>
- [49] Le Péchoux, C., Dunant, A., Senan, S., *et al.* (2009) Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) in Patients with Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission after Chemotherapy and Thoracic Radiotherapy. *The Lancet Oncology*, **10**, 467-474.
- [50] Meert, A.P., Paesmans, M., Berghmans, T., *et al.* (2001) Prophylactic Cranial Irradiation in Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review of the Literature with Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **1**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-1-5>
- [51] Kobayashi, M., Nakagawa, S., Masuda, T., Kakuda, M., Hiramatsu, K., Iwamiya, T., *et al.* (2025) Clinical and Pathological Characteristics and Outcomes of Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix. *International Journal of Gynecological Cancer*, **35**, Article 102011. <https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.102011>
- [52] Zhang, S., Li, Q., Ouyang, X., Tang, Y., Cui, J. and Yang, Z. (2024) Radiotherapy Can Improve Overall Survival in Patients with Lymph-Node Positive, High-Grade Neuroendocrine Cervical Cancer: Construction of Two Prognostic Nomograms to Predict Treatment Outcome. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1450382. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1450382>
- [53] Xie, N., Yu, H., Lin, J., Deng, S., Liu, L. and Sun, Y. (2025) A Nomogram for Predicting Prognosis for Young Cervical Neuroendocrine Carcinoma: A Seer-Based Study and External Validation. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article 1463422. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1463422>
- [54] Lee, T.W., Lai, A., Harms, J.K., Singleton, D.C., Dickson, B.D., Macann, A.M.J., *et al.* (2020) Patient-Derived Xenograft and Organoid Models for Precision Medicine Targeting of the Tumour Microenvironment in Head and Neck Cancer. *Cancers*, **12**, Article No. 3743. <https://doi.org/10.3390/cancers12123743>
- [55] Liu, L., Wu, M., Huang, A., Gao, C., Yang, Y., Liu, H., *et al.* (2023) Establishment of a High-Fidelity Patient-Derived Xenograft Model for Cervical Cancer Enables the Evaluation of Patient's Response to Conventional and Novel Therapies. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 611. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04444-5>
- [56] Seol, H.S., Oh, J.H., Choi, E., Kim, S., Kim, H. and Nam, E.J. (2022) Preclinical Investigation of Patient-Derived Cervical Cancer Organoids for Precision Medicine. *Journal of Gynecologic Oncology*, **34**, e35. <https://doi.org/10.3802/jgo.2023.34.e35>