

伴HSIL及AIS的混合型宫颈神经内分泌癌复发进展一例报告

宋可玉¹, 朱耀魁^{2*}

¹暨南大学第一临床医学院, 广东 广州

²暨南大学附属第一医院妇科, 广东 广州

收稿日期: 2026年7月28日; 录用日期: 2026年8月22日; 发布日期: 2026年9月1日

摘要

宫颈神经内分泌癌(Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix, NECC)是一种罕见且高度侵袭性的宫颈恶性肿瘤, 易发生早期复发及远处转移。尽管近年来其诊疗策略不断优化, 但总体预后仍不理想。既往研究提示, 伴有混合组织学成分的NECC可能具有不同的生物学行为及预后特征, 但相关证据仍有限。本文报道1例伴混合组织学成分的宫颈神经内分泌癌患者。初始病理提示NECC合并高级别鳞状上皮内病变(High-grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL)及宫颈原位腺癌(Adenocarcinoma *in Situ*, AIS)。患者接受根治性手术治疗, 术后未行进一步全身综合治疗。随访约1年后出现局部复发, 继而进展为伴淋巴结转移的宫颈小细胞神经内分泌癌。本病例显示, 混合组织学成分的NECC仍具有较强侵袭性, 其复发及进展过程具有一定临床特征。该病例为进一步认识此类肿瘤的生物学行为提供了临床依据, 同时提示在局部治疗基础上联合全身多模式治疗对于改善预后具有重要意义。

关键词

宫颈神经内分泌癌, 混合性神经内分泌癌, 肿瘤局部复发, 病例报道

A Case Report of Recurrence and Progression of Mixed-Type Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix with HSIL and AIS

Keyu Song¹, Yaokui Zhu^{2*}

¹First Clinical Medical College, Jinan University, Guangzhou Guangdong

²Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

*通讯作者。

文章引用: 宋可玉, 朱耀魁. 伴 HSIL 及 AIS 的混合型宫颈神经内分泌癌复发进展一例报告[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 93-97. DOI: 10.12677/acm.2026.1693025

Abstract

Neuroendocrine carcinoma of the cervix (NECC) is a rare but highly aggressive malignancy characterized by a high risk of early recurrence and distant metastasis. Despite advances in diagnostic and therapeutic strategies, the overall prognosis remains poor. Previous studies have suggested that NECC with mixed histological components may exhibit distinct biological behavior and potentially different prognostic outcomes; however, evidence remains limited due to its rarity. Herein, we report a case of NECC with mixed histological components. The initial pathological findings revealed NECC coexisting with high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and adenocarcinoma *in situ* (AIS). The patient underwent radical surgery but did not receive subsequent systemic multimodal therapy. Approximately one year later, local recurrence was detected, followed by progression to small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix with lymph node metastasis. This case demonstrates that NECC with mixed histological features may still exhibit highly aggressive behavior. The observed pattern of recurrence and progression provides real-world clinical insights into the biological behavior of this rare entity. Furthermore, it underscores the potential importance of systemic multimodal therapy following definitive local treatment to improve patient outcomes.

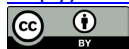
Keywords

Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix, Mixed Neuroendocrine Carcinoma, Local Neoplasm Recurrence, Case Report

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

NECC 是一种起源于宫颈神经内分泌细胞的高度侵袭性恶性肿瘤, 占所有宫颈癌的比例不到 2% [1]。尽管其发病率较低, 但 NECC 预后不良, 据报道平均总生存期仅为 46.3 个月 [2]。近年来的研究表明, NECC 常与宫颈其他上皮病变共存, 如鳞状细胞癌或 AIS 中的腺癌。然而, 在肿瘤发生、侵袭和转移过程中不同组织学成分之间的机制相互作用尚未完全阐明, 关于它们对疾病进展和预后影响的系统证据仍然有限。目前, NECC 的治疗策略主要借鉴小细胞肺癌的多模式治疗方案。以手术、放疗和铂类化疗为中心的多学科管理被认为是提高生存率的关键 [3]。然而, 对于早期 NECC, 尤其是具有复杂混合组织学的病例, 最佳治疗方案和个体化管理仍存在争议 [4]。此外, 患者对全身治疗的依从性差异可能会显著影响临床结果。在此, 我们报告了一例罕见的早期宫颈神经内分泌癌 (NECC) 与高级别鳞状上皮内病变 (HSIL) 和原位腺癌 (AIS) 共存的病例。在未接受全身治疗的情况下, 患者在短时间内出现了早期局部复发, 并伴有淋巴结转移。本病例旨在为具有混合组织学成分的 NECC 提供更多的临床证据, 并有助于更好地了解其生物学行为和优化治疗策略。

2. 案例展示

2.1. 病情首发

一名 58 岁女性, 孕 4 产 2, 三个月来持续的同房后出血于 2025 年 1 月第一次就诊于我院 (暨南大学

附属第一医院)。患者无显著家族史。既往从未做任何妇科检查。入院后查 HPV18 阳性, TCT 无异常。妇科 B 超: 宫颈管前壁见 22*14*24 mm 不均质肿块, 形态欠光整。遂进一步行宫颈活检: 恶性肿瘤(倾向神经内分泌癌可能性大)伴鳞状上皮及腺上皮内瘤变。随后患者完善了盆腔 MR, 确定了分期考虑为子宫颈癌(FIGO IB 期)。入院后第 3 天患者进行了经腹广泛性全子宫切除术 + 双侧附件切除术 + 盆腔淋巴结清扫术。术中探查: 肠管形态结构未见明显异常, 子宫萎缩, 质硬, 双附件未见异常。双侧盆腔淋巴结未触及明显肿大质硬, 无腹水。手术过程顺利。术后的病理确诊为宫颈高级别神经内分泌瘤 G3 合并 HSIL 及 AIS (术后病理提示免疫组化(#3): CK7 (-)、InSM1 (+)、P53 (野生型)、RB (+)、Syn (弥漫强+)、CgA (-)、SSTR-2 (+)、Ki-67 约 70% (+)。免疫组化(#30): CK5/6 (鳞状上皮, +)、CK7 (+)、P16 (+)、P53 (野生型)、RB (+)、P40 (鳞状上皮, +)、Syn (弥漫强+)、CgA (灶, +)、SSTR-2 (+)、Ki-67 热点约 70% (+))。术后患者恢复良好, 于术后第 5 天出院。交代患者一周后返院全身化疗, 然患者因个人原因未进行进一步治疗。

2.2. 复发及进展

2025 年 12 月患者因“阴道残端刺痛 2 周”再次于我院就诊。查 HPV: 18 阳性, TCT: NILM。PET-CT 考虑肿瘤局部复发。完善全身各项检查无明显异常后, 患者再次手术, 术式为阴式阴道肿物切除术 + 腹腔镜检查 + 腹腔镜盆腔淋巴结活检术。术后病理提示进展为小细胞神经内分泌癌(第二次手术术后病理提示: 免疫组化 4#: TTF-1 (弥漫强阳性)、P-CK (+)、Syn (+)、CgA (-)、CD56 (+)、INSM1 (+)、P16 (+)、P53 (突变型)、RB (+)、Ki-67 (+, 85%))。术后患者接受依托泊苷 + 顺铂化疗方案化疗, 及 IMRT 放疗。目前患者完成三个疗程化疗, 一般情况可。

3. 讨论

宫颈神经内分泌肿瘤包括高分化神经内分泌肿瘤和低分化、侵袭性较强的神经内分泌癌, 是宫颈恶性肿瘤中的少见类型[5]。NECC 主要包括小细胞型和大细胞型, 其中小细胞型多呈单一神经内分泌癌成分, 少数可与腺癌等非神经内分泌癌成分并存, 并可伴有或不伴有 HSIL [6]。本例原发肿瘤同时包含高级别 NECC、HSIL 和 AIS3 种病理成分, 并伴持续性 HPV18 型感染。患者术后未接受规范的辅助治疗, 约 1 年后发生阴道壁局部复发, 复发灶表现为小细胞神经内分泌癌。该病例为进一步认识混合型 NECC 的疾病演变、HPV 相关致癌机制及治疗依从性对预后的影响提供了病例依据。

目前, 混合型 NECC 与纯型 NECC 在生物学行为及临床结局方面的差异尚无一致结论[7] [8]。既往研究主要比较两者的总体生存期(Overall Survival, OS)和无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)。部分研究认为, 含非神经内分泌成分的 NECC 可能具有相对较好的预后, 并推测非神经内分泌成分可能影响肿瘤的生物行为[4]; 近期研究则显示, 伴非神经内分泌成分的 NECC 可能具有较高的复发风险和较短的 PFS, 提示其疾病控制可能劣于纯型 NECC [9]。上述结果存在差异, 可能与病例数较少、混合成分类型及比例不一、疾病分期和治疗方案不同等因素有关。现有研究多以生存结局为主要观察指标, 对两类 NECC 首次复发部位及转移路径的直接比较仍较少, 尤其缺乏未接受系统治疗患者的相关资料。NECC 具有早期淋巴转移和血行播散倾向, 肺、肝、骨和脑等是较常见的远处转移部位, 多数复发或进展发生于诊断后 2 年内[10]。本例首次复发主要表现为阴道壁局部病灶, 初次复发时未发现肺、肝等远处器官转移, 与 NECC 常见的远处播散模式有所不同。然而, 不能据此认为混合型 NECC 的侵袭性或远处转移潜能低于纯型 NECC。患者初诊时已存在深部间质浸润、脉管内癌栓及较高的 Ki-67 增殖指数, 均提示较高的复发风险。患者术后未接受辅助化疗, 潜在残留病灶及亚临床转移灶未能得到有效控制, 可能是其局部复发并继发区域淋巴结转移的重要原因。因此, 本例的局部复发更可能与术后缺乏系统治疗有关, 而

不能视为混合型 NECC 具有特异性局部复发倾向的证据。由于 NECC 具有较高的隐匿性微转移风险, 即使复发病灶在影像学上表现为局限性病变, 也应进行全面影像学检查和全身再分期, 评估区域淋巴结及远处器官受累情况。治疗方案亦不宜仅依据可见局部病灶制定, 应结合既往治疗、复发间隔、病灶范围及患者一般状况, 综合考虑局部治疗和全身治疗。

本例另一值得关注的特点是持续性 HPV18 感染及 HSIL、AIS 与 NECC 成分同时存在。高危型 HPV 持续感染是宫颈癌发生发展的主要致病因素, 其中 HPV18 与宫颈腺癌及 NECC 的关系较为密切[11]。有研究认为, HPV 可能感染具有多向分化潜能的宫颈储备细胞或其他上皮祖细胞, 在持续病毒癌蛋白表达及后续分子异常的共同作用下, 形成鳞状、腺性或神经内分泌方向的分化[12]。这一观点可在一定程度上解释同一病灶中 HSIL、AIS 和 NECC 成分并存的现象。从分子机制看, HPV18 编码的 E6 和 E7 癌蛋白可分别介导 p53 降解和 RB 通路失活, 导致细胞周期调控紊乱及 DNA 损伤应答异常, 并促进基因组不稳定[13]。上述改变还可能增加肿瘤细胞的表型可塑性, 为同一肿瘤中多种组织学成分的形成提供生物学基础。本例不同病理成分均存在于持续 HPV18 感染背景下, 提示 HSIL、AIS 和 NECC 可能具有共同的 HPV 驱动性克隆起源, 随后在肿瘤演进过程中发生不同方向的分化[14][15]。本例的复发灶仍具有典型小细胞神经内分泌癌形态, 并表达突触素(Syn)、CD56 和胰岛素瘤相关蛋白 1 (INSM1) 相关特征, 提示复发灶可能主要来源于原发肿瘤中的 NECC 成分[16]。复发灶 Ki-67 增殖指数由原发灶约 70% 升高至 85%, 嗜铬粒蛋白 A (CgA) 由原发灶阳性转为复发灶阴性, 可能与肿瘤内异质性、疾病进展过程中的克隆选择或神经内分泌表型改变有关, 同时也应考虑取材范围及检测差异的影响。尽管原发肿瘤具有混合性组织学结构, 复发阶段可能主要由侵袭性较强的神经内分泌癌成分驱动。

综上, 本例为伴 HSIL 及 AIS 的混合型宫颈 NECC, 患者在未接受规范术后辅助治疗的情况下发生阴道壁局部复发。该演变过程提示, 混合型 NECC 可首先表现为局部或区域性进展, 但单一病例尚不足以证明其具有不同于纯型 NECC 的特异性复发或转移模式。持续性 HPV18 感染可能参与不同组织学成分的形成, 但各成分是否具有共同克隆起源仍需分子研究加以证实。对 NECC 患者进行准确的病理分型、规范的全身治疗和严密随访, 并加强治疗依从性管理, 对于降低复发风险、改善临床结局具有重要意义。

声 明

该病例报道已获得患者知情同意。

参考文献

- [1] Gynecologic Oncology Expert Committee, Chinese Society of Clinical Oncology (2025) Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix: 2025 Edition. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **60**, 753-762.
- [2] 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. <https://doi.org/10.3389/or.2023.11764>
- [3] 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>
- [4] Lyu, Y.H., Liu, H.X., Han, X., Yuan, P., Wang, M.Y., He, Y.Y., et al. (2024) Clinicopathologic Characteristics and Prognostic Factors of Patients with Surgically Treated High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix: A Multi-center Retrospective Study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **167**, 1055-1065. <https://doi.org/10.1002/ijgo.15771>
- [5] Li, Q., Yu, J., Yi, H. and Lan, Q. (2022) Distant Organ Metastasis Patterns and Prognosis of Neuroendocrine Cervical Carcinoma: A Population-Based Retrospective Study. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 924414. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.924414>
- [6] Bellone, S., Jeong, K., Halle, M.K., Krakstad, C., McNamara, B., Greenman, M., et al. (2024) Integrated Mutational

- Landscape Analysis of Poorly Differentiated High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **121**, e2321898121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2321898121>
- [7] Lee, S.J., Lee, S., Nikas, I.P., Kim, M., Lee, M., Kim, H.S., *et al.* (2025) Clinical Significance of Different Histology and High-Risk HPV Types in Neuroendocrine Carcinomas of the Cervix. *American Journal of Surgical Pathology*, **49**, 701-710. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000002391>
- [8] Park, S.M., Choi, C.H., Kim, K., Kim, H., Kim, S.I. and Lee, C.H. (2026) Cervical Neuroendocrine Carcinoma with Non-Neuroendocrine Components Has a Poorer Prognosis than Pure Neuroendocrine Carcinoma. *Journal of Gynecologic Oncology*, **37**, e80. <https://doi.org/10.3802/jgo.2026.37.e80>
- [9] Mandic, A., Maksimovic, T., Nadj, G.S., Maricic, S. and Čelebić, A. (2025) Neuroendocrine Cervical Cancer: Have We Made Any Steps Forward in Its Management? *European Journal of Surgical Oncology*, **51**, Article ID: 108570. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2024.108570>
- [10] Shen, T., Dong, T., Wang, H., Ding, Y., Zhang, J., Zhu, X., *et al.* (2025) Integrative Machine Learning Frameworks to Uncover Specific Protein Signature in Neuroendocrine Cervical Carcinoma. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13454-z>
- [11] 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>
- [12] 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 ID: 100633. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2023.100633>
- [13] 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>
- [14] Kusakabe, M., Taguchi, A., Tanikawa, M., Wagatsuma, R., Yamazaki, M., Tsuchimochi, S., *et al.* (2022) Cells with Stem-Like Properties Are Associated with the Development of HPV18-Positive Cervical Cancer. *Cancer Science*, **114**, 885-895. <https://doi.org/10.1111/cas.15664>
- [15] Masuda, M., Iida, K., Iwabuchi, S., Tanaka, M., Kubota, S., Uematsu, H., *et al.* (2024) Clonal Origin and Lineage Ambiguity in Mixed Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix. *The American Journal of Pathology*, **194**, 415-429. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.11.013>
- [16] Kuji, S., Watanabe, R., Sato, Y., Iwata, T., Hirashima, Y., Takekuma, M., *et al.* (2017) A New Marker, Insulinoma-Associated Protein 1 (INSM1), for High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: Analysis of 37 Cases. *Gynecologic Oncology*, **144**, 384-390. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.11.020>