

- [34] Burri P, Djonov V, Aebersold DM, *et al.* Significant correlation of hypoxia-inducible factor-1 α with treatment outcome in cervical cancer treated with radical radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(2):494-501.
- [35] Koukourakis MI, Bentzen SM, Giatromanolaki A, *et al.* Endogenous markers of two separate hypoxia response pathways (hypoxia inducible factor 2 α and carbonic anhydrase 9) are associated with radiotherapy failure in head and neck cancer patients recruited in the CHART randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(5):727-735.
- [36] Welsh S, Williams R, Kirkpatrick L, *et al.* Antitumor activity and pharmacodynamic properties of PX-478, an inhibitor of hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(3):233-244.
- [37] Gordan JD, Simon MC. Hypoxia-inducible factors: central regulators of the tumor phenotype [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2007, 17(1):71-77.
- [38] Li L, Lin X, Staver M, *et al.* Evaluating hypoxia-inducible factor-1 α as a cancer therapeutic target via inducible RNA interference *in vivo* [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16):7249-7258.
- [39] Belozeroev VE, Van Meir EG. Hypoxia inducible factor-1: a novel target therapy [J]. *Anticancer Drugs*, 2005, 16(9):901-909.

[文章编号] 1000-2200(2010)02-0214-04

· 综述 ·

子宫颈小细胞癌的研究进展

杨波 综述, 李胜泽 审校

[关键词] 子宫颈肿瘤; 癌, 小细胞; 诊断; 治疗; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 737.33 [文献标识码] A

子宫颈小细胞癌 (small cell carcinoma of cervix, SCCC) 是一种少见而独特的原发恶性肿瘤, 属神经内分泌癌, 是最具侵袭性的妇科恶性肿瘤之一, 易早期发生盆腔淋巴结和远处转移, 其预后差^[1]。几十年来, 对 SCCC 的研究以个案和小组病例报道为主, 其命名超过 15 种, 常见的名称有类癌、嗜银细胞癌、分化小细胞癌、燕麦细胞癌、小细胞未分化癌、神经内分泌癌、伴神经上皮特点的小细胞癌、伴鳞状细胞癌、伴腺癌的特点、伴类癌特点的腺癌等^[2]。1997 年美国癌症研究会根据子宫颈内分泌肿瘤与发生于肺的同类肿瘤在形态上的相似性, 将子宫颈内分泌肿瘤分为典型类癌、不典型类癌、大细胞神经内分泌癌和小细胞癌 4 类^[3], 使 SCCC 有了明确的归类 and 描述。其中 SCCC 较类癌和大细胞神经内分泌癌常见^[2]。近年随着病理诊断技术的发展和临床、病理医生对 SCCC 的不断深入认识, 尤其对小细胞癌成组病例分析报道增多, 其基础研究及临床诊断治疗都取得一定进展, 现就其相关进展作一综述。

1 临床特征

SCCC 占子宫颈恶性肿瘤的 0.31% ~ 2%^[4]。SCCC 可单独发生于子宫颈, 也可与鳞癌或腺癌并发, 易被误诊为分化鳞癌或腺癌。McCusker 等^[5] 研究结果显示, SCCC 发病率为 0.26/10⁶, 同期子宫颈鳞癌的发病率为 25/10⁶。随着时间的推移, SCCC 的发病率逐渐增加, 子宫颈鳞癌发病率呈下降趋势, SCCC 的平均发病年龄为 42 ~ 45 岁^[6]。在妊娠次数、种族、社会经济状况、肿瘤大小、生长方式、间质浸润深度及临床期别等方面, SCCC 与常见类型子宫颈癌相比差异无统计学意义^[7]。SCCC 主要临床症状为不规则阴道流血或接触性出血, 有患者表现为阴道排液^[8], 也有报道^[4,9] 约 20%

患者无明显症状。绝大多数患者临床及实验室检查无激素分泌异常的表现, 偶见异位内分泌、副癌综合征表现, 如低血糖、柯兴综合征、肌无力综合征、类癌综合征等^[10]。Straughn 等^[10] 认为, SCCC 分泌的激素多肽是非活性形式, 量少或很快在血液循环中消失; 即使这些激素多肽被激活, 在外周循环中也会马上被抑制失活。故临床上极少数患者出现上述内分泌症状, 最常见为血清中促肾上腺皮质激素 (ACTH) 升高而引起柯兴综合征^[11]。

2 生物学行为

SCCC 与小细胞肺癌 (SCLC) 有许多共同之处: 常见淋巴结受累及脉管浸润, 易发生血行转移。虽然 70% ~ 80% SCCC 患者就诊时为 I 期或 II 期, IV 期约占 10%, 但由于肿瘤细胞可以不浸润子宫颈表面, 而是弥漫性浸润子宫颈间质, 故早期患者盆腹腔淋巴结转移率及淋巴血管间隙受侵 (LVSI) 率明显高于常见类型子宫颈癌。与普通类型的子宫颈癌比较, SCCC 易发生远处器官转移, 转移部位常见于骨、肺、肝、脑、脑膜、膀胱、尿道、胰腺等^[12]。Boruta 等^[13] 报道 34 例 I b ~ II a 期 SCCC 患者, 淋巴结阳性占 52% (15/29), 淋巴脉管间隙受累占 78% (21/27)。Viswanathan 等^[14] 报道 21 例神经内分泌抗体阳性的 SCCC 患者中位生存时间 38 个月, 大部分患者死前出现血行远处转移。SCCC 常合并有原发性卵巢癌或其他类型子宫颈癌, 这在子宫颈鳞状细胞癌中极少见^[15]。由此可见, SCCC 淋巴血管转移发生早, 复发率及病死率高, 易合并其他原发性肿瘤, 表现出高度侵袭性的生物学特性。因此, 对 SCCC 患者治疗之前应全面检查以排除远处转移, 避免不适当治疗。SCCC 生物学行为与 SCLC 类似, 但与 SCLC 和其他肺外小细胞癌不同的是 SCCC 具有更高的治愈率。

3 病理学特征

Albores-Saavedra 等^[17] 定义 SCCC 的病理特征为癌细胞小而圆或纺锤状, 胞质少, 核染色质颗粒状、深染, 无核仁或

[收稿日期] 2009-10-22

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 妇瘤科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 杨波 (1980-), 男, 硕士研究生, 主治医师。

核仁不清晰。

3.1 大体表现 大体上 SCCC 与鳞癌或腺癌没有明显差别,表现为菜花状肿块,瘤体灰白、灰黄色,质脆;或向内浸润形成桶状子宫颈,质硬;有的表面可形成溃疡、出血及坏死。

3.2 镜下表现 SCCC 光镜下细胞形态与 SCLC 十分相似,癌细胞形态一致,体积小,呈圆形或卵圆形,胞质少,核相对大,浓染,核染色质呈细颗粒状,常见大量有丝分裂象及广泛坏死,癌细胞以弥散的方式向间质浸润^[18]。肿瘤呈器官样排列或假菊形团样分布,弥漫浸润性生长,与小细胞非角化型鳞癌的指状浸润不同^[19]。电镜下 SCCC 细胞中可见神经内分泌颗粒,颗粒质地致密,有界膜,大小为 100~250 nm,嗜银染色阳性。细胞核的电子密度是可变的,在细胞膜周围有一圈透亮带。有些细胞中可见胞质中的微丝、游离核蛋白体、线粒体及内吞泡^[8]。组织学上,SCCC 分单纯型和混合型。前者为单一的小细胞,后者常合并鳞癌和腺癌。Chan 等^[20]报道单纯型的发生率为 76% (26/34),混合型为 24% (8/34)。

3.3 免疫组织化学 免疫组织化学是诊断与鉴别诊断 SCCC 的重要手段。SCCC 表达至少一种神经内分泌标志物^[10,20-21]。神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE)、嗜铬粒蛋白 (chromogranin, CgA)、突触素 (synaptophysin, Syn) 和神经细胞黏附因子 (neural cell adhesion molecular, NCAM) 等是神经内分泌细胞的特异性标志抗体,其中尤以 NSE、CgA 和 Syn 最有意义^[4]。在神经内分泌标志物中, NSE 敏感性强,但特异性差; CgA 抗血清可以和各种内分泌组织进行免疫组织化学染色反应,已成为目前有价值的神经内分泌肿瘤的诊断,但只有 50% 的神经内分泌肿瘤阳性。目前尚没有非常敏感和特异的免疫标志用来诊断 SCCC。Bermúdez 等^[22]报道 SCCC CgA 阳性率为 50% (9/18), Syn 阳性率为 44.4% (8/18)。Conner 等^[23]报道, Syn 和 CgA 阳性数分别为 13/23、10/23。Tsunoda 等^[4]报道 SCCC 的 NSE、Syn、CgA 阳性率分别为 81.8%、72.7% 和 63.6%,且至少可表达一种标志物。Albores-Saavedra 等^[24]报道, CD56 最敏感, 88% (22/25) 阳性。约 20% SCCC 患者可见到细胞内的内分泌产物,如 5-羟色胺、促胃酸激素、 β_2 内啡肽、神经张力蛋白 (neurotensin)、胰多肽、P 物质、血管活性肠肽、皮质类固醇激素、降钙素等。文献^[10,22-23]报道 SCCC 中上皮性标志可为阳性,上皮性细胞标志包括癌胚抗原 (CEA)、细胞角蛋白 (CK) 和上皮膜抗原 (CMA)。有学者^[11]还明确提出 SCCC 的诊断标准必须有 1 种或 1 种以上上皮性组织标志物阳性和有 2 种或 2 种以上与神经内分泌细胞相关的标志物阳性才可确诊为 SCCC。HER22/neu 阴性表达、EGFR 阳性表达、CgA 的表达和 p53 基因缺失等提示 SCCC 患者预后差。目前还没有发现比较明确的肿瘤标志能够预测 SCCC 疾病的预后情况^[10,25]。

3.4 组织发生 关于其组织发生学尚有争议。一种学说认为,正常子宫颈黏膜内存在单个嗜银细胞,属于弥漫性内分泌系统的一部分,神经内分泌细胞和神经内分泌小体分布于全身各处,肿瘤细胞在癌基因活化后调节蛋白表达异常,可

恶变成具有神经内分泌分化的小细胞癌,肿瘤具有产生肽类激素的潜能^[26]。另一种学说认为,SCCC 来源于子宫颈上皮内具有神经内分泌分化的多能干细胞。新近研究显示,小细胞癌常合并存在鳞癌或腺癌。在胃肠道也有混合性神经内分泌癌 (起源于内胚层干细胞) 的报道。故目前认为,至少在部分病例,SCCC 可能起源于子宫颈柱状上皮下的储备细胞^[19]。

4 分子生物学

SCCC 与人乳头瘤病毒 (HPV) 感染密切相关。Masumoto 等^[21]报道 10 例 SCCC 患者标本中 HPV 全阳性 (100%), 其中 9 例为 HPV 18 型, 1 例为 HPV 16 型。Wang 等^[16]报道 22 例 SCCC 患者 HPV 全阳性, 17 例为 HPV 18 型, 4 例为 HPV 16 型, 1 例为 HPV 16、18 型; 而作为对照的 9 例直肠小细胞癌和 8 例膀胱小细胞癌 HPV 全阴性。Schmidt 等^[27]研究中也发现, HPV 18 型在 SCCC 中的阳性率高于 HPV 16 型。虽然目前认为 HPV 18 型与人基因整合在 SCCC 的发生中起重要作用, 但是究竟如何导致其向神经内分泌分化还不清楚。SCCC 与 SCLC 同样存在高频率的 3 号染色体短臂的杂合性缺失, 提示两者在肿瘤形成的复杂过程中有相似的起因; 但 p53 基因突变在 80% 以上的 SCLC 中存在, 而 SCCC 则很少发生 p53 基因突变^[28]。由于 HPV 的 E7 与 pRb 结合, Rb 蛋白降解失活, 从而 p16 (一种周期依赖性激酶阻滞蛋白) 强表达, 细胞周期调控异常。业已证实, HPV E7 癌蛋白能灭活抑癌蛋白 p53 和 Rb。Wang 等^[16]报道 22 例 SCCC 标本 18 例 (81.8%) pRb 不表达, 20 例 (90.9%) p16 过表达, 22 例 (100%) p53 不表达。Masumoto 等^[21]报道受检查的 10 例标本中都有 p16 强表达。子宫颈鳞癌与 SCCC 的区别在于子宫颈鳞癌 HPV 16 型的 E7 蛋白与 Rb 蛋白结合, 而 SCCC 是 HPV18 型的 E7 蛋白与 Rb 蛋白结合, 这可能就是导致 SCCC 预后差的原因。

5 诊断与鉴别诊断

5.1 诊断 SCCC 缺乏特异性的临床症状, 且病变不侵犯子宫颈表面上皮, 子宫颈刮片细胞学检查常为阴性, 阴道镜下也无特异性表现。其诊断建立在组织病理形态学基础上。在临床上由于取材组织少, 或肿瘤细胞受压, 光镜下易与子宫颈鳞状小细胞混淆, 结合电镜和免疫组织化学检查可提高诊断的准确性^[19,22]。

5.2 鉴别诊断 HPV 18 型、神经内分泌标志物阳性以及缺乏普通的癌前病变是 SCCC 的特征, 但也可见于普通的小细胞鳞癌, 应注意鉴别^[4]。免疫组织化学和电镜检查有助于鉴别诊断, 当 SCCC 形态不典型时需要与以下疾病鉴别^[19]。(1) 小细胞鳞状细胞癌: 癌细胞不表达神经内分泌标志。(2) 神经母细胞瘤: CK 和 CEA 在 SCCC 可呈阳性, 而神经母细胞瘤呈阴性。(3) 胚胎性横纹肌肉瘤: desmin 呈阳性, 无神经内分泌颗粒。(4) 间质肉瘤: 波形蛋白呈阳性, 无神经内分泌颗粒。(5) 非霍奇金淋巴瘤: CD45 呈阳性, 无神经内分泌颗粒。(6) 淋巴瘤样病变: 形态类似于淋巴瘤, 增生细胞表达淋巴细胞。(7) 粒细胞肉瘤: 罕见, 瘤细胞常呈 MPO 阳性表达。

6 治疗

传统的子宫颈癌治疗方法是手术及放疗,但对SCCC的疗效很不理想。因为SCCC发病率低,病例数少,目前尚无统一治疗方法。由于SCCC组织形态及生物学行为与小细胞肺癌相似,而化疗在肺小细胞肺癌的治疗中具有重要作用并取得了可喜成绩。因此,现主张对SCCC患者采用化疗联合手术和(或)放疗的综合治疗:手术及放疗去除局部病灶,化疗控制远处转移。对I~II期患者行广泛性子宫颈切除术及盆腔淋巴结清扫术,术后辅以放疗或化疗。有学者²⁹认为早期病例进行手术+术后放化疗,对控制局部或全身病灶以及延长生命有重要意义。晚期病例或不能手术切除者可行放疗或化疗。文献²⁹⁻³⁰报道,综合治疗SCCC的3年生存率为45%。

6.1 手术 手术原则同普通子宫颈癌。对于I~II期SCCC患者行广泛性子宫颈切除术及盆腔淋巴结清扫术。

6.2 化疗 由于SCCC常出现盆腔淋巴结转移和远处转移,因此在根治性手术的基础上,化疗可能是提高疗效的关键。化疗可以治疗肿瘤亚临床病变与远处的转移病变,同时小细胞肺癌细胞的倍增时间短,对化疗也敏感。SCCC的化疗多借鉴SCLC的化疗方案,取得了良好效果。Kapp等³¹发现,SCCC患者接受化疗的生存率高于未化疗的患者,化疗尤其可以改善IIb~IVa期患者的预后。现认为EP方案(铂类+Vp-16)、VAC方案(长春新碱+表柔比星+环磷酰胺)为SCCC最有效的化疗方案³²。Boruta等¹³报道VAC方案与EP方案比较,效果没有差异性。在Hoskins等³³的研究中采用EP方案化疗结合常规盆腔野放疗(SMCC1)与紫杉醇、卡铂联合方案化疗结合常规盆腔野放疗+腹主动脉旁野照射(SMCC2)对照,两种治疗方法疗效近似,而SMCC2毒副作用轻。化疗方式有术前新辅助化疗、术后辅助化疗和同步化疗,具体哪种方式疗效好目前无定论。Bermúdez等²²报道的20例SCCC其中Ib2期以上的18例采用新辅助化疗,其中13例进展期的SCCC成功实施了手术切除,并且术后化疗的敏感性也提高到84.7%。因此认为,肿瘤直径>4cm或<4cm但有淋巴结转移或LVSI倾向的,都应行新辅助化疗,以增加手术的切除率。而Lee等³⁴认为,新辅助化疗虽然可提高大块性肿瘤的切除率,但并不提高生存率,术后辅助化疗可明显改善SCCC患者预后。

6.3 放疗 SCCC患者大部分在远处转移前先在盆腔局部复发,所以许多学者^{1,20,34}建议早期SCCC患者术后应行盆腔辅助放疗以提高局部控制率。Viswanathan等¹对Anderson癌症中心1980~2000年收治的51例SCCC患者进行回顾性研究,发现15例接受放疗的患者中只有2例在接受放疗的局部有复发,5例在照射野外腹主动脉旁淋巴结处复发,2例在照射野外的阴道复发。Hoskins等³³报道,31例SCCC辅助放疗的患者,只有4例盆腔复发(13%),而且有2例复发在盆腔放疗野外。故认为盆腔辅助放疗可以大大减少盆腔局部复发。但Lee等³⁴报道,早期SCCC患者接受和不接受辅助放疗的5年生存率分别为40.2%和53.9%,认为盆腔辅助放疗有害无益。Boruta等¹³回顾性研究34例I~

II期SCCC患者,放疗组7例生存(共20例),未放疗组7例生存(共14例),认为单纯放疗对于早期患者,并不能提高其生存率。Viswanathan等¹认为,单纯放疗只适用于III~IV期SCCC,其疗效还待进一步统计分析。Law等³⁵研究指出,采用同步放化疗治疗SCLC有更好的疗效,并且同步放化疗所产生的近期及远期毒性是可以接受的。Hoskins等³³应用同步放化疗治疗不同期别的SCCC,联合放疗及以顺铂为基础的同步化疗3年无瘤生存率达54%,优于其他文献所报道的治疗结果。

7 预后

SCCC的预后差,总体5年生存率仅为14%³⁶。大多研究认为,影响预后的高危因素有以下几点:肿瘤大小(≥ 4 cm)、组织学类型、浸润深度($\geq 1/2$ 肌层)、盆腔淋巴结转移、血管浸润以及临床分期(IIb~IVb)等。伴有鳞癌和腺癌分化的小细胞癌预后要比单纯SCCC差²⁰。最近,韩国一项多中心研究³⁷,通过对68例SCCC患者分析得出:FIGO分期是影响预后和生存的主要因素。Kapp等³¹对188名SCCC患者研究后认为,进展期是不良预后因素。其中淋巴结转移是预后不良的重要因素。Hoskins等³³报道I~II期的患者中,淋巴结阴性的3年生存率为80%,而淋巴结阳性的为38%。另外,Chan等²⁰研究发现,非吸烟患者其预后明显好于吸烟患者,认为吸烟是影响预后的重要因素。

综上所述,SCCC虽为少见的妇科肿瘤,但因其恶性度高、预后差而日益受到重视。回顾性分析认为,手术、放疗和辅助化疗相结合的综合治疗能明显改善早期患者的预后。VAC方案/EP方案被认为是最有效的方案,即使晚期病例亦应积极治疗,可延长其生命。但迄今仍缺乏前瞻性病例对照研究,尚需积累更多资料以探求最佳的治疗方案。

[参 考 文 献]

- [1] Viswanathan AN, Deavers MT, Jhingran A, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix; outcome and patterns of recurrence[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 93(1):27-33.
- [2] 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, 243-249.
- [3] Baykal C, Al A, Tulunay G, et al. High-grade neuroendocrine carcinoma of the cervix. A case report[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2005, 59(4):207-211.
- [4] 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.
- [5] McCusker ME, Cote TR, Clegg LX, et al. Endocrine tumors of the cervix; incidence, demographics, and survival with comparison to squamous cell carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 88(5):333-339.
- [6] Gersell DJ, Mazoujian G, Mutch D, et al. Small-cell undifferentiated carcinoma of the cervix. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunocytochemical study of 15 cases[J]. *Am J Sur Pathol*, 1988,

- 12(9):684-688.
- [7] 姜智,裴红,曲渊. 宫颈小细胞癌 12 例临床分析[J]. 肿瘤学杂志,2005,11(4):261-262.
- [8] Crowder S, Tuller E. Small cell carcinoma of the female genital tract[J]. *Semin Oncol*,2007,34(1):57-63.
- [9] Weed JT, Graff AT, Shoup B, *et al.* Small cell undifferentiated (neuroendocrine) carcinoma of the uterine cervix[J]. *Am Coll Surg*,2003,197(1):44-51.
- [10] Straughn JM, Richter HE, Conner MG, *et al.* Predictors of outcome in small cell carcinoma of the cervix—a case series[J]. *Gynecol Oncol*,2001,83(2):216-220.
- [11] 于爱军,张平,楼洪坤. 子宫颈小细胞癌的临床病理特征及治疗[J]. 中华肿瘤杂志,2002,24(4):400-403.
- [12] Kim Y, Ha HJ, Kim JS, *et al.* Significance of cytologic smears in the diagnosis of small cell carcinoma of the uterine cervix[J]. *Acta Cytol*,2002,46(4):637-644.
- [13] Boruta DM 2nd, Schorge JO, Duska LA, *et al.* Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix[J]. *Gynecol Oncol*,2001,81(1):82-87.
- [14] Viswanathan AN, Deavers MT, Jhingran A, *et al.* Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix; outcome and patterns of recurrence[J]. *Gynecol Oncol*,2004,93(1):27-33.
- [15] Alphantery C, Dagrada G, Frattini M, *et al.* Neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix associated with endocervical adenocarcinoma; a case report[J]. *Acta Cytol*,2007,51(4):589-593.
- [16] Wang HL, Lu DW. Detection of human papillomavirus DNA and expression of p16, Rb, and p53 proteins in small cell carcinomas of the uterine cervix[J]. *Am J Surg Pathol*,2004,28(7):901-908.
- [17] Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks CB, *et al.* Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix; results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute[J]. *Arch Pathol Lab Med*,1997,121(1):34-39.
- [18] 田扬顺. 妇科肿瘤临床病理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:117.
- [19] Ishida GM, Kato N, Hayasaka T, *et al.* Small cell neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix; a histological, immunohistochemical, and molecular genetic study[J]. *Int J Gynecol Pathol*,2004,23(4):366-372.
- [20] Chan JK, Loizzi V, Burgers J, *et al.* Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma; a multivariate analysis[J]. *Cancer*,2003,97(3):568-574.
- [21] Masumoto N, Fujii T, Ishikawa M, *et al.* P16 overexpression and human papillomavirus infection in small cell carcinoma of the uterine cervix[J]. *Hum Pathol*,2003,34(8):778-783.
- [22] Bermúdez A, Vighi S, Gareia A, *et al.* Neuroendocrine cervical carcinoma; a diagnostic and therapeutic challenge[J]. *Gynecol Oncol*,2001,82(1):32-39.
- [23] Conner MG, Richter H, Moran CA, *et al.* Small cell carcinoma of the cervix; a clinicopathologic and immunohistochemical study of the 23 cases[J]. *Ann Diagn Pathol*,2002,6(6):345-348.
- [24] 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.
- [25] Tangjitgamol S, Ramirez PT, Sun CC, *et al.* Expression of HER2/neu, epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase 2, estrogen receptor, and progesterone receptor in small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix; a clinicopathologic and prognostic study[J]. *Int J Gynecol Cancer*,2005,15(4):646-656.
- [26] Ng WK, Cheung LK, Li AS, *et al.* Thin-layer cytology findings of small cell carcinoma of the lower female genital tract. Review of three cases with molecular analysis[J]. *Acta Cytol*,2003,47(1):56-64.
- [27] Schmidt D, Horn LC, Kommoss F. Neuroendocrine carcinomas of the cervix[J]. *Pathologe*,2005,26(4):262-265.
- [28] Wistuba II, Gazdar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma[J]. *Semin Oncol*,2001,28(Suppl):3-13.
- [29] Korcum AF, Aksu G, Bozcuk H, *et al.* Small cell carcinoma of the cervix; a case report[J]. *Arch Gynecol Obstet*,2008,277(9):367-370.
- [30] Siva M, Mahmood R, Kakumanu S, *et al.* Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix; the scottish experience[J]. *Clin Oncol*,2006,18(Suppl):15-26.
- [31] Kapp DS, Cohen J, Shin JY, *et al.* The prognostic factors responsible for survival of women with neuroendocrine small cell cervical carcinoma; a study of 188 women[J]. *ASCO*,2007,25(18S):5539-5548.
- [32] Rhiem K, Possover M, Gossmann K, *et al.* "Occult" neuroendocrine component and rare metastatic pattern in cervical cancer: report of a case and brief review of the literature[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*,2007,28(2):139-141.
- [33] Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, *et al.* Small-cell sarcoma 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.
- [34] Lee JM, Lee KB, Park CY. Prognostic factors predicting survival in patients with FIGO stage IB cervical cancer treated surgically[J]. *Int J Gynecol Obstet*,2006,94(2):143-144.
- [35] Law AB, Erridge SC, MacKean MJ, *et al.* Improving outcomes for limited stage small cell lung cancer patients in Scotland with concomitant chemoradiation[J]. *J Clin Oncol (R Coll Radiol)*,2007,19(3):188-193.
- [36] David M, Boruta II, John O, *et al.* Multimodality therapy in early stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix[J]. *Gynecol Oncol*,2001,81-82.
- [37] Lee JM, Lee KB, Nam JH, *et al.* Prognostic factors in FIGO stage IB-IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically; results of a multi-center retrospective Korean study[J]. *Ann Onc*,2008,19(2):321-326.