

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002210

1例宫颈小细胞癌并发抗利尿激素分泌异常综合征病例报道

赵彩甫, 赵素芬, 杜泽清

(河北医科大学第二医院妇科, 石家庄 050000)

A report of a small cell carcinoma of the cervix complicated with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone

Zhao Caifu, Zhao Sufen, Du Zeqing

(Department of Gynecology, The Second Hospital of Hebei Medical University)

【中图分类号】R711.74

【文献标志码】B

【收稿日期】2018-12-11

宫颈小细胞癌(small-cell carcinoma of the cervix, SCCC)是一种临床少见且恶性程度极高的神经内分泌肿瘤,其临床发病率占宫颈恶性肿瘤的1%~3%^[1],早期易发生淋巴结及脉管侵犯,复发率高,预后较差。其中合并神经内分泌症状的更为少见,如库欣综合征、肌无力综合征、抗利尿激素分泌异常综合征(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)等。本文报道1例我院诊治的SCCC并发SIADH的患者。

1 临床资料

患者女性,55岁,主因绝经后阴道不规则出血1个月余于2018年4月来我院就诊。1个月余前患者出现阴道不规则出血、鲜红色、量少,无接触性出血、阴道异常排液等不适。阴道检查:外阴及阴道未见异常,宫颈膨粗直径约5cm、表面凹凸不平、可见活检瘢痕,质硬、触之易出血,双侧宫旁组织增厚,双侧宫骶韧带弹性良好。子宫缩小、活动欠佳。双附件区触诊不清。行妇科超声提示:宫体下方探及5.13cm×4.51cm×4.71cm低回声区,边缘毛糙呈虫蚀状(考虑宫颈癌),TCT(-),HPV18型(+).阴道镜下可见:宫颈表面厚醋白,可见丰富血管,行宫颈组织活检,病理提示:SCCC,免疫

组化:CD56(+),CgA(灶+),ki-67(+40%),Syn(+).患者6年前自然绝经,绝经前月经规律,G3P1A2,顺娩1次,人工流产2次。既往高血压病史、糖尿病病史10余年,分别口服药物治疗,均控制良好,无其他病史及家族史。为求手术治疗收入院。入院诊断:①宫颈小细胞癌I B2期;②2型糖尿病;③高血压3级高危。

入院后完善盆腔CT:宫颈体积增大,内可见一4.8cm×5.7cm×6.2cm结节影,呈不均匀强化,局部与膀胱后壁分界欠清(图1)。考虑病灶体积较大,于2018年4月26日行TP(紫杉醇脂质体+注射用洛铂)新辅助化疗,患者无明显化疗反应。化疗后1个月再次入院,完善化验:血Na⁺135.4mmol/L(正常值137~147mmol/L)。Cl⁻95mmol/L(正常值99~110mmol/L),余化验均未见异常。行阴道检查:宫颈大小较前未见明显改变,双侧宫旁增厚较前好转。考虑病灶对新辅助化疗反应欠佳拟行手术治疗。行肠道准备后患者突发四肢颤动、以双上肢为著,伴有轻微恶心、呕吐,无腹胀、头疼、意识改变等,查电解质:Na⁺123.2mmol/L,Cl⁻82.5mmol/L,K⁺3.69mmol/L,补充高渗盐水后患者血Na⁺波动于121.0~129.1mmol/L,血Cl⁻波动于82.5~91.1mmol/L,未见好转,内分泌科会诊后查24h尿Na⁺540.3mmol/24h(正常值130~260mmol/24h),24h尿Cl⁻585.6mmol/24h(正常值170~250mmol/24h),尿渗透压:430.0mOsm/(kg·H₂O),血浆渗透压:274.0mOsm/(kg·H₂O)。高度怀疑SCCC导致的SIADH,给予限制水摄入、静脉补充高渗盐水、间断利尿剂治疗后患者血Na⁺上升至正常范围内。于2018年6月8日行根治性子宫+双附件切除+盆腔淋巴结清扫术,术后剖视标本:子宫正常大小,宫颈粗大,直径约5cm,颈管内可见内生肿物、位于宫颈后壁、质硬,右侧腹股沟区可见直径约1cm的增大淋巴

作者介绍:赵彩甫,Email:zhaocaifuchina@aliyun.com,

研究方向:妇科肿瘤的研究及治疗。

通信作者:赵素芬,Email:zhaosfchina@aliyun.com。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190604.1534.013.html

(2019-06-05)

结。术后多次监测血 Na^+ 处于正常范围内。术后病理:①宫颈小细胞癌,肿物大小约 $3\text{ cm} \times 3\text{ cm} \times 2\text{ cm}$,侵及宫颈壁全层,可见脉管内癌栓;②颈管及左宫旁可见癌,子宫体、阴道残端、右宫旁及双附件未见受累;③左右盆腔淋巴结均可见癌转移(1/8,1/16)。术后行 2 次 TP 化疗后转入放疗科行同步放化疗。随访至今,患者无明显复发迹象。



图 1 宫颈小细胞癌的盆腔增强 CT

2 讨论

宫颈神经内分泌肿瘤临床少见,目前 WHO 将其分为低度神经内分泌肿瘤(包括类癌及非典型类癌)和高度神经内分泌肿瘤(包括小细胞神经内分泌癌及大细胞神经内分泌癌)^[2],其中 SCCC 最常见、恶性程度最高。SCCC 发病率约为 0.06/10 万,最早由 Wentz 和 Reagan^[3]于 1958 年首次报道。大量研究发现 SCCC 与高危型 HPV 的感染明显相关,以 HPV18 型多见^[4],故 HPV 筛查阳性患者转诊阴道镜行多点活检有助于早期诊断。其侵袭性较强,即使早期诊断也易发生淋巴结及脉管侵犯,且 SCCC 患者复发率极高,易早期发生远处转移,概率均显著高于常见的宫颈鳞癌^[5]。SCCC 临床表现大多为阴道不规则出血及异常排液,与宫颈鳞癌大多相同;由于肿物早期即弥漫性侵犯宫颈间质,较少侵犯宫颈黏膜上皮,早期液基细胞学常为阴性^[6],不易早期发现。故 SCCC 患者预后较差,据报道 5 年生存率小于 30%^[7]。目前公认的影响预后的独立危险因素是临床分期,但多研究表明淋巴结转移、脉管侵犯、肿瘤大小、宫颈浸润深度、切缘阳性^[8]、CgA 阳性^[9]等因素往往预示预后不良。

SCCC 诊断依赖于病理组织形态学,联合免疫

组织化学染色可以提高诊断率^[10],但目前仍然缺乏一个公认的特异性及敏感性较高的标志物。由于 SCCC 病例少见,目前该病的治疗大多借鉴肺小细胞癌的治疗方案,即早期患者采用根治性手术联合辅助/新辅助化疗,而晚期患者建议联合放化疗或系统性全身化疗,化疗方案推荐 PE 方案(依托泊苷+顺铂)^[11]。目前临床较常用的方案有 VAC(长春新碱+阿霉素+环磷酰胺)、PE、VAC/PE、TP 方案。研究显示手术后辅以 5 个周期以上的 PE 化疗可以明显提高生存率^[12]。目前新辅助化疗对远期疗效尚有争议,但大部分学者认为新辅助化疗有助于提高局部切除率^[13]。

SIADH 是指抗利尿激素(ADH,即精氨酸加压素)分泌异常增多或其活性作用过强引起的一系列临床改变,其特点为水潴留、尿排钠增多以及等容量性低钠血症等。临床上可引起 SIADH 的病因包括恶性肿瘤、药物、中枢神经系统疾病、肺部良性病变等,其中以恶性肿瘤最常见^[14],多个部位恶性肿瘤如颅内肿瘤、支气管肺癌、血液系统肿瘤、消化系统肿瘤等均可导致 SIADH,但临床上最多发生于小细胞肺癌^[15](small cell lung cancer, SCLC)。

SIADH 的临床表现取决于低钠血症的严重程度及发病的急缓。轻度低钠患者可无明显临床表现,当血钠 $<120\text{ mmol/L}$ 时,可出现乏力、恶心、呕吐、食欲改变、个性改变等症状,当血钠 $<110\text{ mmol/L}$ 时,可出现嗜睡、抽搐、意识不清等神经系统改变。当发生严重急性低钠血症,患者可出现肌肉痉挛或罕见的横纹肌溶解,头痛、瞳孔散大、昏迷,甚至造成脑疝及心肺功能障碍。一般 SIADH 出现时恶性肿瘤的症状已经非常明显,但也有 SIADH 作为肿瘤的首发症状出现,所以当临床上确诊 SIADH 时,应进行常规肿瘤筛查,避免误诊及漏诊。

SIADH 的治疗^[16]包括:①对因治疗,去除病因后低钠血症大多可迅速恢复;②对症处理,当出现慢性及轻度低钠血症时可以通过控制水分摄入、高盐饮食纠正;当出现急性或中重度低钠血症时,目前指南推荐 3% 的高渗盐水作为急性低钠血症出现时的首选治疗,其中治疗关键为血钠的纠正速度;袢利尿剂可以抑制肾小管上皮细胞对钠、氯的重吸收,促进水分排出从而起到升高血钠的目的;选择性血管加压素受体阻滞剂,如托伐普坦已目前广泛应用于临床且效果得到认可。此病人经对症处理后血钠恢

复正常,于术后第 3 天血钠完全恢复,符合 SIADH 的诊断。

多数研究认为 SIADH 是 SCLC 预后不良的独立危险因素^[17],且约 70% 的 SIADH 会随肿瘤的复发而复发^[18]。同样在肺外小细胞癌中,治疗前存在低钠血症也是预后不良的一项重要因素,韩超等^[19]分析了 18 例宫颈小细胞患者,其中 7 例合并低钠血症的 SCCC 患者与 11 例无合并低钠血症的患者生存预后具有显著差异性,且大部分低钠血症会随着 SCCC 的复发再次出现,故对于高危患者在随访过程中应注意电解质的监测,当出现电解质变化时应警惕肿瘤的复发。

3 小 结

SCCC 临床少见,目前多以个案报道或者小样本量回顾性研究为主,尚需要多中心联合研究。目前尚无统一的治疗方案,预后较差。极少数 SCCC 患者可表现出神经内分泌症状,多数研究认为宫颈小细胞癌合并 SIADH 的患者去除病因后血钠大多迅速恢复,SIADH 的出现往往预示预后不良且可能作为提示复发的 1 项指标,治疗期间应严密监测。

参 考 文 献

- [1] Zheng X, Liu D, Fallon JT, et al. Distinct genetic alterations in small cell carcinoma from different anatomic sites[J]. *Experimental Hematology & Oncology*, 2015, 4(1): 1–8.
- [2] Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs[M]. Lyon: IARC Press, 2014.
- [3] Wentz WB, Reagan JM. Survival in cervical cancer with respect to cell type[J]. *Cancer*, 1959, 12(2): 384–388.
- [4] Castle PE, Pierz A, Stoler MH. A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(2): 422–429.
- [5] Margolis B, Tergas AI, Chen L, et al. Natural history and outcome of neuroendocrine carcinoma of the cervix[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(2): 247–254.
- [6] 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.
- [7] Lee SW, Lim KT, Bae DS, et al. A multicenter study of the importance of systemic chemotherapy for patients with small-cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix[J]. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 2015, 79(3): 172–178.
- [8] Intaraphet S, Kasatpiba 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.
- [9] Liao LM, Zhang X, Ren YF, et al. Chromogranin A (CgA) as poor prognostic factor in patients with small cell carcinoma of the cervix: results of a retrospective study of 293 patients[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e33674.
- [10] Dongol S, Tai Y, Shao Y, et al. A retrospective clinicopathological analysis of small-cell carcinoma of the uterine cervix[J]. *Molecular & Clinical Oncology*, 2014, 2(1): 71–75.
- [11] 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: S102–108.
- [12] Pei X, Xiang L, Ye S, et al. Cycles of cisplatin and etoposide affect treatment outcomes in patients with FIGO stage I – II small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix[J]. *Gynecologic Oncology*, 2017, 147(3): 589–596.
- [13] Wang L, Wang C. Effect evaluation of neoadjuvant chemotherapy for small cell carcinoma of cervix[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2015, 2: 263–265.
- [14] Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, et al. Diagnosing and treating the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion[J]. *The American Journal of Medicine*, 2016, 129(5): 537.e9–23.
- [15] Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD)[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2016, 30(2): 175–187.
- [16] Grohe C, Berardi R, Burst V. Hyponatraemia–SIADH in lung cancer diagnostic and treatment algorithms[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 96(1): 1–8.
- [17] Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10– year period[J]. *Lung Cancer*, 2010, 68(1): 111–114.
- [18] Tai P, Yu E, Jones K, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in patients with limited stage small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2006, 53(2): 211–215.
- [19] 韩超, 孔为民. 宫颈小细胞神经内分泌癌 18 例临床分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(7): 850–853.

(责任编辑: 张辉洁)