

Magnetic Resonance Findings of Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix*

REN Wang, ZHENG Xiang*, SU Li-qing, MA Ning.

Department of Radiological Diagnosis, Clinical Oncology School of Fujian Medical University, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, Fujian Province, China

论 著

宫颈小细胞神经内分泌癌的磁共振表现*

任旺 郑祥* 苏丽清
马宁

福建医科大学肿瘤临床医学院, 福建省肿瘤医院放疗科 (福建福州 350014)

【摘要】目的 分析宫颈小细胞神经内分泌癌(small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix, SCNECC)的磁共振(MRI)表现。**方法** 收集SCNECC患者22例、宫颈鳞癌20例,分析SCNECC的临床及病理特点、MRI表现,并测量表观扩散系数(ADC),比较两组之间的ADC值差异。**结果** SCNECC组平均发病年龄明显低于宫颈鳞癌(48.68 vs 62.65, $P=0.00$)。MRI上表现为T₂WI均匀/不均匀高信号,部分病灶(9/22)内可见小片状更高T₂WI信号区,增强扫描呈不均匀中等强化,以病灶周围强化明显,可见明显强化的纤维间隔。弥散加权成像(DWI)上呈明显高信号,鳞癌平均ADC值为 $(0.99\pm 0.21)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, SCNECC平均ADC值为 $(0.63\pm 0.20)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$,两者的差异具有统计学意义($P=0.00$)。复合性SCNECC与单纯性SCNECC的ADC值无明显差异($P=0.19$)。**结论** SCNECC发病年龄较鳞癌低, MRI上T₂WI及增强序列具有一定的特征性, ADC值有助于鉴别SCNECC与宫颈鳞癌。

【关键词】 宫颈肿瘤; 小细胞神经内分泌癌; 磁共振弥散加权成像; 表观扩散系数

【中图分类号】 R711.74; R445.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 福建省自然科学基金资助项目 (2023J011283)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.11.035

ABSTRACT

Objective To analyze the magnetic resonance imaging (MRI) findings of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix (SCNECC). **Methods** 22 patients with SCNECC and 20 patients with cervical squamous cell carcinoma were collected. The clinical and pathological features and MRI manifestations of SCNECC were analyzed. The apparent diffusion coefficient (ADC) was measured and the difference of ADC value between the two groups was compared. **Results** The average age of onset in SCNECC group was significantly lower than that in cervical squamous cell carcinoma group (48.68 vs 62.65, $P=0.00$). MRI showed homogeneous/heterogeneous hyperintensity on T₂WI, small patches of higher T₂WI signal area were seen in some lesions (9/22), and uneven moderate enhancement was observed on enhancement scan, with obvious enhancement around the lesion and obvious enhanced fiber septum. The mean ADC value of squamous cell carcinoma was $(0.99\pm 0.21)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, and the mean ADC value of SCNECC was $(0.63\pm 0.20)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, and the difference was statistically significant ($P=0.00$). There was no significant difference in ADC value between complex SCNECC and simple SCNECC ($P=0.19$). **Conclusion** The age of onset of SCNECC is lower than that of SCNECC. T₂WI and enhanced sequence on MRI have certain characteristics. ADC value is helpful to distinguish SCNECC from cervical squamous cell carcinoma.

Keywords: Cervical Neoplasm; Small Cell Neuroendocrine Carcinoma; Magnetic Resonance Diffusion Weighted Imaging; Apparent Diffusion Coefficient

宫颈小细胞神经内分泌癌(small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix, SCNECC)是一种临床上较罕见的恶性肿瘤, 约占所有宫颈恶性肿瘤的1-6%^[1]。2014年WHO^[2]将宫颈神经内分泌肿瘤分为低级别(典型类癌和不典型类癌)和高级别(包括小细胞型神经内分泌癌、大细胞型神经内分泌癌), 其中, 以小细胞神经内分泌癌最常见, 且最具侵袭性。与其他类型的宫颈癌如鳞状细胞癌和腺癌相比, SCNECC可不浸润宫颈表面, 而直接弥漫浸润宫颈基质, 导致其淋巴管侵犯及淋巴结转移发生率明显增高, 易复发及远处转移, 预后较差^[3]。由于其发病率极低, 目前, 国内外关于SCNECC的影像学表现的文献报道较少。

本研究收集从2016年10月至2022年8月经我院病理确诊为SCNECC的22例患者的临床及MRI图像, 并测量患者的原发灶平均ADC值, 旨在提高影像科医生对该病的认识, 以帮助临床术前准确诊断, 改善患者的预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析从2016年10月至2022年8月经福建省肿瘤医院病理确诊为SCNECC的患者22例为观察组, 宫颈鳞癌20例为对照组。

纳入标准: 经活检或手术病理确诊为SCNECC; 抗肿瘤治疗前在我院行MRI平扫、增强及DWI检查。**排除标准:** 检查前经过抗肿瘤治疗; 图像质量不佳, 影响观察; 影像资料不全。

1.2 MRI检查 采用3.0 T超导型磁共振扫描仪(Discovery MR 750 GE)及1.5 T超导型磁共振扫描仪(Signa HDx GE), 8通道体部相控阵线圈进行MRI扫描。成像范围包括耻骨联合至肾门水平。扫描参数如下: 横轴位T₁WI: TR=550ms, TE=13ms, 层厚4mm, 间距1mm, 视野400mm×400mm, 矩阵195×320, 激励次数2; 宫颈小野三平面T₂WI: TR=4800ms, TE=120.5ms, 视野200mm×200mm, 矩阵384×224, 层厚3mm, 层间距0.5mm, 激励次数4; T₁WI增强采用高压注射器经肘静脉团注Gd-DTPA, 剂量0.1mmol/kg, 注射速率2-3mL/s, 随即以相同速率注射20mL生理盐水清洗管道。d.DWI序列扫描: 采用单次激发的平面回波DWI序列和短时间反转恢复技术(SS-EPI-DWI-STIR), b值(0、800×10⁻³mm²/s)。

1.3 图像处理与数据测量 由两名主治医师对MRI影像进行评估, 包括测量宫颈原发灶的最大径、平扫及增强MRI表现、FIGO分期, 若出现意见分歧, 则进行共同讨论并取得一致。DWI图像分析: 由两位主治医师采用双盲法在GEAW4.5工作站上, 选取b值为800×10⁻³mm²/s对原发灶最大截面进行测量, 沿肿瘤边缘手动勾画ROI, 尽量避开肿瘤变性、出血及坏死区, 取两名医师参数测量结果的平均值。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件包(Chicago, IL, USA)进行数据统计。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, 若计量资料若满足正态分布, 比较采用独立样本t检验, 均采用双侧检验, 若不满足正态分布, 则采用Mann-Whitney U检验。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

【第一作者】 任旺, 女, 主治医师, 主要研究方向: 鼻咽癌及宫颈癌MRI诊断及新技术的应用研究。Email: rw813496@163.com

【通讯作者】 郑祥, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 宫颈癌磁共振扩散峰度成像与肿瘤疗效及预后的关系及机理研究。Email: skipskip@sina.com

2 结果

2.1 临床及病理学检查结果 22例SCNECC患者发病年龄33~76岁,平均(48.68±9.49)岁,20例宫颈鳞状细胞癌患者发病年龄40~81岁,平均62.65±9.93岁;两组年龄差异具有统计学意义($P=0.00$)。20例患者主诉为阴道出血,2例患者为体检发现。其中5例患者的病理为手术证实,手术病理均出现淋巴脉管间隙浸润(LVSI)阳性,其余均为穿刺活检证实。22例SCNECC中,单纯小细胞癌12例;复合性鳞癌4例;复合腺癌6例。肿瘤最大径1.6~8.1cm,平均径线4.07cm。

血清肿瘤标志物CA-125阳性率14.29%(2/14),CEA阳性率14.29%(2/14),NSE阳性率50%(6/12),免疫组化P16阳性率81.25%(13/16),CD56阳性率84.21%(16/19),SYN阳性率94.44%(17/18),Ki-67平均值85.83%(70%~95%)。18例出现阴道受累;4例出现盆腔淋巴结转移,1例出现腹膜后淋巴结转移。4

例合并远处转移,其中1例出现肝、双肺、坐骨、纵隔淋巴结转移,2例仅出现单纯骨转移,1例出现肝、胰腺转移。根据2018年国际妇产科联盟(FIGO)分期系统进行分期, I B1~II A期8例(36%), II B期~IV B期14例(64%)。

2.2 MRI表现 MRI上表现为形态不规则的软组织肿块,4例表现为边界清楚,18例边界模糊;12例质地较均匀,12例质地不均。 T_1WI 呈等低信号、 T_2WI 高信号,部分病灶(9/22)内可见小片状更高 T_2WI 信号区,增强扫描呈不均匀中等-明显强化,以病灶周围强化明显,并可见明显强化的纤维间隔,弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)图像上表现为明显高信号,鳞癌平均ADC值为 $(0.99\pm 0.21)\times 10^{-3}mm^2/s$, SCNECC的平均ADC值为 $(0.63\pm 0.20)\times 10^{-3}mm^2/s$,两者的差异具有统计学意义($P=0.00$)。复合性SCNECC与单纯性SCNECC的ADC值无明显差异($P=0.19$)。两组年龄及ADC值比较详见表1。

表1 两组患者年龄及ADC值比较($\bar{x}\pm s$)^a

病理类型	年龄	ADC值 ^b
小细胞癌(n=22)	48.68±9.49	0.63±0.75
鳞状细胞癌(n=20)	62.65±9.93	0.99±0.21
P值	0.00	0.00

注: ^a: 均值±标准差; ^b: ADC值单位($\times 10^{-3}mm^2/s$)。

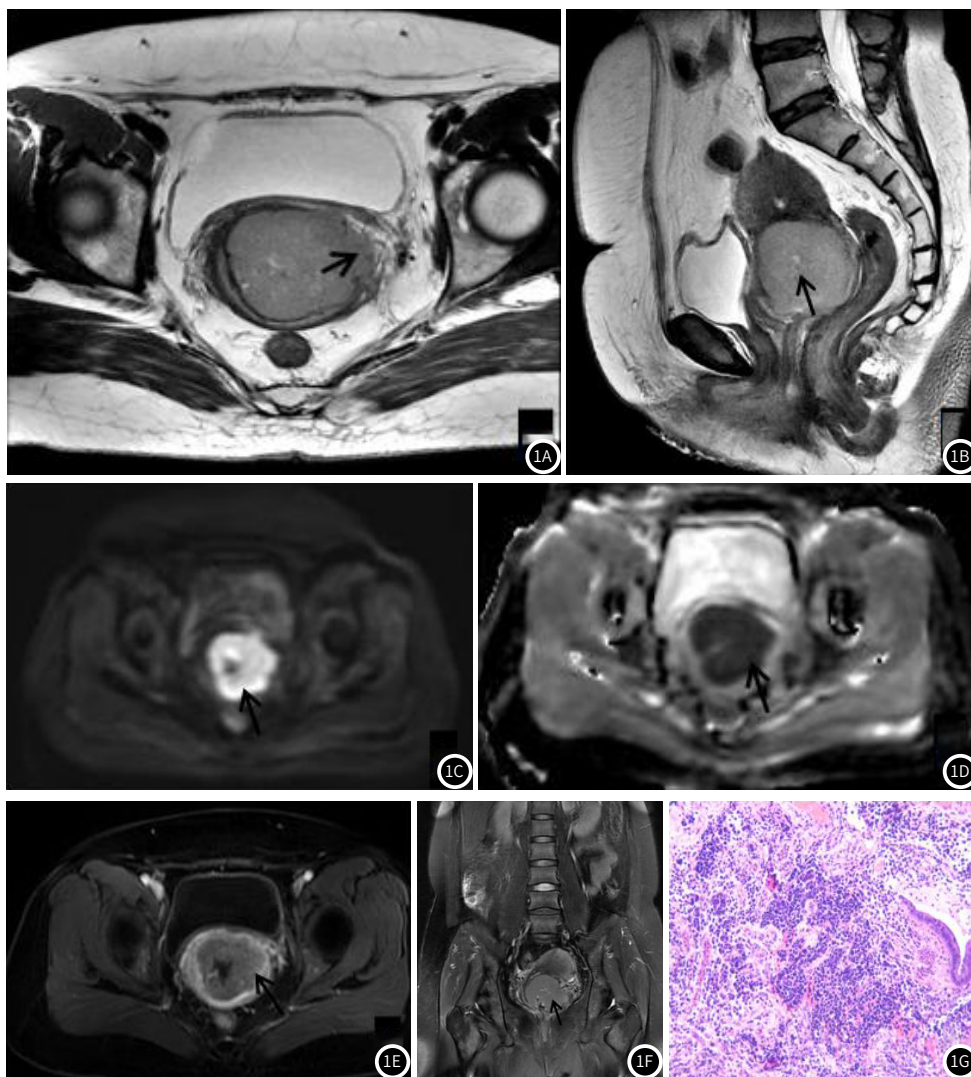


图1A-图1G 患者,女,49岁,宫颈单纯型小细胞神经内分泌癌,手术病理证实为IIb期,肿瘤最大径5.8cm,脉管内见癌栓,盆腔淋巴结未见转移;图1A为轴位小野 T_1WI ,呈欠均匀的高信号,箭头处显示病灶向左侵犯左侧宫旁脂肪间隙;图1B为宫颈矢状 T_1WI ,病灶边界较清,箭头处显示病灶内可见小片状坏死区;图1C为轴位DWI($b=800\times 10^{-3}mm^2/s$)图像,箭头处显示病灶呈明显高信号;图1D为ADC图,箭头处显示病灶呈明显低信号,该患者的平均ADC值为 $0.666\times 10^{-3}mm^2/s$;图1E为轴位 T_1WI 压脂增强,病灶呈不均匀中等强化,以病灶轴位强化明显,病灶内可见细小分隔;图1F为冠状 T_1WI 压脂,病灶形态不规则,实习部分信号较均匀;图1G为HE染色的病理切片,镜下可见癌细胞为小圆细胞,细胞核深染,胞质稀少,染色质斑点,有丝分裂率高。

3 讨论

3.1 SCNECC的临床及病理表现 SCNECC是一种具有高度侵袭性、极易发生间质浸润的罕见宫颈恶性肿瘤。据文献报道,对于 I~II A期、II B~IV A期和IV B的病例,5年生存率分别为36.8%,9.8%和0%。^[4]由于肿瘤细胞可不浸润宫颈表面,而直接弥漫浸润宫颈基质,故行宫颈细胞学筛查时极易漏诊,确诊时常为中晚期^[3]。本研究显示64%的病人处于中晚期,36%的患者为早期,其中有2例患者为体检发现,体检能增加该病的早期检出率,进而提高患者的预后。SCNECC临床常表现为阴道不规则出血,与宫颈腺癌及鳞癌相比无特异性。SCNECC平均发病年龄48岁,明显低于宫颈鳞癌患者,与国内外报道接近。^[5-6]确诊需结合形态学及免疫组化。CD56和突触素(SYN)是最敏感的免疫标志物,但CD56缺乏特异性。冯敏等^[5]研究显示宫颈神经内分泌肿瘤免疫组化染色神经内分泌标志物突触素(SYN)及CD56、NSE阳性率分别为93.9%、84.2%和74.4%,本研究的阳性率分别为94.44%、84.21%和50%,CD56和SYN阳性率与历史研究基本一致。本研究神经特异性烯醇化酶(NSE)阳性率较低,可能是SCNECC仅局灶表达此标志物。大多数高级别神经内分泌癌免疫组化p16染色为弥漫阳性^[7]。本研究P16阳性率81.25%,与文献报道一致,但p16阳性不能用来确定肿瘤原发部位。

本研究5例患者进行手术均出现LVS1阳性,提示SCNECC患者极易发生淋巴血管侵犯,导致预后不良。本研究显示Ki-67平均值高达85.83%,进一步证实了SCNECC的高度侵袭性。

血清肿瘤标志物CA-125、CEA阳性率可出现增高,但不常见。

3.2 SCNECC的MRI表现及病理基础 对于肿瘤局限于宫颈且大于10mm的肿瘤,MRI是评估肿瘤局部浸润的首选影像学方法。^[8]SCNECC常呈弥漫浸润性地生长,因此,MRI显示边界多模糊。T₂WI上多呈较为均匀的高信号,小部分病灶内可见小片状更高T₂WI信号区,可能与病理上病灶内出现坏死有关,由于该肿瘤常伴匍匐状/波浪状间质血管,血供较为丰富,坏死常呈小片状,与鳞癌的大片状坏死不同,故其信号常较鳞癌均匀。增强扫描病灶常呈不均匀中等-明显强化,以病灶周围强化明显,可见明显强化的纤维间隔,强化程度与增强扫描期相有关。由于本研究部分病例有进行全腹MRI增强扫描,扫描至盆腔时期相较晚,因此,本回顾性研究增强扫描表现具有一定的局限性,仍需进一步研究。然而,增强时常可见明显强化的纤维间隔,呈带状强化,可能是因为肿瘤具有丰富的纤维间质,且间质少,血管多,导致明显强化,纤维不明显,在T₂WI上信号均匀,未见T₂WI低信号分隔。

弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)是一种通过测量施加了扩散敏感梯度场前、后组织发生的信号强度的变化,来检测活体组织中水分子扩散状态,间接反映组织微观结构特点及其变化的功能成像技术,它提供常规形态学图像无法提供的信息,主要参数为ADC值。其大小与肿瘤细胞增殖、细胞密度及细胞间隙大小、细胞的胞-浆比值、组织液化坏死等相关。目前,国内外关于SCNECC的DWI研究较少。李璞宸等^[9]分析了7例SCNECC的影像学表现,结果显示,SCNECC组ADC平均值为 $(0.715 \pm 0.157) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$;宫颈鳞癌组平均ADC值为 $(1.026 \pm 0.216) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。陆林等^[10]报道了3例SCNECC患者的MRI表现,其ADC值明显降低,均值为 $0.699 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。Duan X等^[11]研究显示,宫颈神经内分泌肿瘤平均ADC值为 $0.79 \pm 0.09 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (n=20),鳞癌为 $0.95 \pm 0.12 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (n=60)。本研究鳞癌的ADC值与历史研究一致,但宫颈小细胞癌ADC值较神经内分泌肿瘤更低,可能是本研究仅纳入单一的病理类型,与其他病理类型比较,SCNECC肿瘤细胞更密集,胞浆少,导致ADC值更低。本研究复合性SCNECC与单纯性SCNECC的ADC值无明显差异(P=0.19),与历史研究一致^[11]。

4 结论

综上所述,SCNECC发病年龄较宫颈鳞癌更低,临床表现及血清肿瘤标志物无明显特异性。MRI上T₂WI常呈较均匀的高信号,偶见小片状坏死区,增强扫描常呈中等-明显强化,以病灶周围强化明显,可见明显强化的纤维间隔,与宫颈鳞癌相比,ADC值明显降低。MRI表现具有一定的特征,确诊仍需结合形态学及免疫组化。

参考文献

- [1] Gadducci Angiolo, Carinelli Silvestro, Aletti Giovanni. Neuroendocrine tumors of the uterine cervix: a therapeutic challenge for gynecologic oncologists [J]. *Gynecologic Oncology*, 2017, 144 (3): 637-646.
- [2] McCluggage W Glenn, Singh Naveena, Gilks C Blake. Key changes to the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumours introduced in the 5th edition (2020) [J]. *Histopathology*, 2022, 80 (5): 762-778.
- [3] Nagao Shoji, Miwa Maiko, Maeda Naoko, et al. Clinical features of neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a single-institution retrospective review [J]. *International Journal Of Gynecological Cancer*, 2015, 25 (7): 1300-1305.
- [4] Cohen Joshua G, Kapp Daniel S, Shin Jacob Y, et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2010, 203 (4): 347.e1-6.
- [5] 冯敏, 邹娟, 张燕, 等. 宫颈神经内分泌癌82例临床病理学分析 [J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47 (5): 328-333.
- [6] Jiang Yuanyuan, Hou Guozhu, Li Fang, et al. Prognostic value of FDG PET/CT in patients with neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix [J]. *Clinical Nuclear Medicine*, 2021, 46 (12): 971-976.
- [7] 周晖, 刘昀昀, 罗铭, 等. 《2022 NCCN子宫颈临床实践指南(第1版)》解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37 (12): 1220-1226.
- [8] 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): 170-176.
- [9] 李璞宸, 黄波, 罗娅红, 等. 宫颈小细胞神经内分泌癌的影像学特征 [J]. *肿瘤影像学*, 2018, 27 (5): 387-392.
- [10] 陆林, 赵鑫, 邢庆娜, 等. 宫颈小细胞神经内分泌癌的MRI诊断(附3例报告及文献复习) [J]. *临床医学*, 2015, 35 (9): 82-83.
- [11] Duan Xiaohui, Ban Xiaohua, Zhang Xiang, et al. MR imaging features and staging of neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix with pathological correlations [J]. *European Radiology*, 2016, 26 (12): 4293-4302.

(收稿日期: 2022-11-04)

(校对编辑: 姚丽娜)