

鼻窦低分化神经内分泌癌 6 例临床分析

徐丽¹ 关兵¹ 彭新¹ 徐英¹ 王莹¹ 吴晶涛²

【摘要】 目的: 探讨鼻窦低分化神经内分泌癌的临床特点,CT、MRI 表现及治疗方法。**方法:** 回顾性分析 6 例鼻窦低分化神经内分泌癌患者的资料,术前常规行 CT、MRI 检查。1 例筛窦大细胞癌患者病变累及颅内,直接转入肿瘤科放疗;余 5 例患者均在全身麻醉下行鼻内镜下肿瘤切除术,术后行放疗。**结果:** 病理报告示 2 例为大细胞型低分化神经内分泌癌,其余 4 例为小细胞型低分化神经内分泌癌。1 例在肿瘤科治疗的患者现带瘤生存 2 个月,随访中。行手术治疗的 5 例患者中 1 例术后 4 个月复发死亡,1 例失访,其余 3 例目前均未复发。**结论:** 鼻窦低分化神经内分泌癌虽表现为恶性,但早发现、早诊断及综合治疗是改善该病预后的重要方法及手段。病变范围较局限的鼻窦低分化神经内分泌癌鼻内镜下手术有效、安全、微创。

【关键词】 神经内分泌肿瘤;鼻窦;内镜术

【中图分类号】 R739.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1001-1781(2013)05-0236-03

Analysis on 6 cases with nasal neuroendocrine carcinoma

XU Li¹ GUAN Bing¹ PENG Xin¹ XU Ying¹ WANG Ying¹ WU Jingtao²

(¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Clinical College of Yangzhou University, Yangzhou, 225001, China; ²Department of Medical Imaging, Clinical College of Yangzhou University)

Corresponding author: GUAN Bing, E-mail: aliceguan0685@ sina. com

Abstract Objective: To investigate the clinical features, the CT, MRI features and therapeutic strategy of nasal neuroendocrine carcinoma(NEC). **Method:** A retrospective study was carried out on 6 cases of NEC. 2 were female and 4 were male. Routine preoperative CT and MRI examination were performed. In one case, the tumor had invaded the brain and then was treated in department of oncology. Five cases were undertaken tumor resection under nasal endoscope, and combined with postoperative chemoradiation therapy. **Result:** The postoperative pathological report of 1 cases was large cell type, the remaining 4 cases were small cell type. One case treated in department of oncology had lived for 2 month with tumor in his body. One cases relapsed and died at 4 month after postoperation, 1 case was lost and 3 case did not relaps till now. **Conclusion:** NEC of paranasal sinuses is malignant, but early detection, early diagnosis and treatment can improve the prognosis of this disease. For limited lesion of NEC, nasal endoscopic operation is an effective, safe and minimally injury method.

Key words neuroendocrine carcinoma; nasal sinuses; endoscopy

神经内分泌肿瘤具有合成、贮存和分泌激素的功能,存在于人体各部位,而分泌的激素暂时未能确定者称为神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)。

头颈部 NEC 主要发生于喉部^[1],原发于鼻窦者少见。鼻窦低分化神经内分泌癌(poorly differentiated neuroendocrine carcinoma, PNEC) 少见,1965 年 Raychowdhuri 首次报道尸检发现 1 例筛窦 PNEC。随着临床病理学及影像学的发展,鼻窦 PNEC 的诊断率不断提高,本文回顾性分析

¹扬州大学临床医学院耳鼻咽喉-头颈外科(江苏扬州, 225001)

²扬州大学临床医学院医学影像科

通信作者:关兵, E-mail: aliceguan0685@ sina. com

- [5] NICOLL J, CRUIKSHANK W W, BRAZER W, et al. Identification of domains in IL-16 critical for biological activity [J]. J Immunol, 1999, 163: 1827 - 1832.
- [6] 陈建军, 孔维佳, 周月, 等. IL-10, 12, 13, 16 在变应性鼻炎及血管运动性鼻炎患者血清中的表达 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 21(20): 913 - 915.
- [7] AKIYAMA K, KARAKI M, KOBAYASHI R, et al. IL-16 variability and modulation by antiallergic drugs in a murine experimental allergic rhinitis model [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2009, 149: 315 - 322.

- [8] 邓玉琴, 左晶晶, 陶泽璋, 等. 肺表面活性蛋白 A 在变应性鼻炎鼻黏膜及鼻息肉组织中的表达及意义 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 23(14): 642 - 645.
- [9] LIN K W, JEN K Y, SUAREZ C J, et al. Surfactant protein D mediated decrease of allergen-induced inflammation is dependent upon CTLA4 [J]. J Immunol, 2010, 184: 6343 - 6349.

(收稿日期: 2012-07-17)

2004-02-2012-08 期间我院6例经病理证实的鼻窦PNEC患者的资料,并对相关文献进行复习,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

6例患者中,男4例,女2例;年龄37~58岁,平均(51.3±4.2)岁。临床表现为鼻塞、涕中带血、脓涕、嗅觉减退;头痛5例,突眼2例,视力下降1例,牙痛、面部麻木1例。鼻内镜检查可见鼻腔粉红色或灰白色新生物,表面不光滑,可有坏死组织及脓性分泌物,触之易出血。术前常规行CT、MRI检查示:肿瘤位于双侧蝶窦1例,累及右侧鼻咽腔、眶尖及翼腭窝;位于筛窦3例,累及眼眶内侧壁或前颅底,其中1例颅底破坏明显,肿瘤突入颅内;位于左侧上颌窦1例。2例双侧蝶窦肿瘤患者有颈部淋巴结转移,余4例未见淋巴结及其他脏器转移。

1.2 治疗方法

6例PNEC患者除1例筛窦大细胞癌累及颅内直接转入肿瘤科放化疗外,其余5例全部行鼻内镜手术治疗;1例肿瘤侵犯双侧蝶窦及右侧鼻咽腔和眶尖翼腭窝者病变范围大,无法切尽;余4例均在鼻内镜下切尽肿瘤组织。1例筛窦肿瘤患者病变组织侵犯前颅底,术中出现颅底部分缺损,行大腿阔筋膜肌肉三层法修补后予碘纺纱条填塞2周。1例病变侵犯上颌窦的患者,鼻内镜下切除肿瘤后加用改良式上颌窦根治术经唇龈沟切口暴露上颌窦前壁并造洞,镜体置入上颌窦腔后进一步切除上颌窦肿瘤组织,术中、术后均行抗炎对症治疗,术后2周到肿瘤科行正规放疗和化疗。

2 结果

2例患者术后第2天出现眶周青紫、肿胀、眼结膜水肿,松除鼻腔填塞物及甲泼尼龙静脉滴注治疗后症状消退,无眶内血肿、脓肿及视力下降。筛窦肿瘤行颅底修补的患者术后出现高热及颅内感染迹象,请神经外科会诊后给予大量抗生素静脉滴注及腰穿椎管内注药后感染控制,无脑脊液鼻漏发生。术后病理报告示:侵犯双侧蝶窦、右侧鼻咽腔及眶尖翼腭窝为小细胞型,其余4例为大细胞型。5例均经光镜、免疫组织化学技术证实。苏木精-伊红染色后肿瘤细胞呈索条状、巢状改变,可见小圆细胞和大细胞,瘤细胞呈多边形,强嗜碱性,核质比低,核染色质深,多核仁,核分裂象多见。免疫组织化学检测示:嗜铬粒素A、突触蛋白、组织角质蛋白等神经内分泌颗粒阳性。

随访1~3年。1例蝶窦大细胞癌患者术后肿瘤复发,进入侧颅底及颅内,术后4个月死亡。3例病变侵犯筛窦累及眼眶内侧壁或前颅底的患者,2例鼻内镜检查鼻窦黏膜光滑未见复发迹象,1例失访。1例病变侵犯左侧上颌窦的患者正在接受第2

疗程放化疗,目前未见肿瘤复发。1例在肿瘤科治疗的患者现放化疗结束后2个月,带瘤生存,随访中。

3 讨论

3.1 组织学分型

NEC起源于神经内分泌细胞,根据肿瘤细胞分化程度和生物学行为可分为高、中和低分化3型,其中PNEC又可分为2种类型:即小细胞型和大细胞型^[2]。鼻窦NEC罕见,Iacovou等^[3]报道小细胞NEC的发病率为0.73/10万。在大宗病例的鼻窦鼻窦恶性肿瘤报道中NEC占2.5%~4.0%^[4,5]。

NEC的诊断主要靠病理检查,其特征为类器官样的生长模式,细胞具有嗜银性,易误诊为嗅神经母细胞瘤^[6]。光镜下苏木精-伊红染色肿瘤细胞呈索条状、巢状改变,可见小圆细胞和大细胞,呈多形性改变,强嗜碱性,核染色质深,多核仁,核分裂象多见。免疫组织化学方法对NEC虽无特异性,但仍可采用神经元特异性烯醇化酶、嗜铬粒素A、突触蛋白、Leu7、血清素、组织角质蛋白等神经内分泌标记物来帮助辨认肿瘤组织内神经内分泌细胞。一般主张用至少2种以上染色结果结合苏木精-伊红染色综合分析判定^[7]。在电镜下观察其超微结构,可见致密核颗粒^[8]。

3.2 CT、MRI表现及诊断价值

部位和侵犯范围:肿瘤较小时(<3 cm)可局限于鼻窦,边界清晰,形态较规则;较大时(>3 cm)可有分叶,周围有吸收性或膨胀性骨质破坏,但程度轻。常单侧或双侧侵入鼻腔,向上可侵及前颅窝并向脑内进展,也可从后面通过眶上裂侵入眼眶,累及视神经。CT扫描密度:瘤体密度欠均匀,易出现囊变坏死,但程度轻,以丝环状及葡萄状为主,钙化呈丝条状,出血罕见。MRI表现:欠均匀信号,可见丝环状或葡萄状囊变信号,但程度轻。瘤体实性成分T1WI为等信号,与周围脑组织信号相仿,T2WI呈等或稍高信号,明显低于脑脊液信号,此改变可能与PNEC细胞分泌多的神经内分泌颗粒有关,与其他恶性鼻或鼻窦肿瘤如嗅神经母细胞瘤、恶性肌纤维母细胞瘤、胚胎性横纹肌肉瘤等T2WI高信号有一定差异。增强扫描呈中度较明显强化,与恶性肿瘤的明显强化有一定差异;瘤体强化欠均匀,丝环状或葡萄状囊变信号具有一定特点。

尽管鼻窦PNEC的最终确诊需依赖病理检查及免疫组织化学检测,但CT和MRI可以很好显示其范围,并能相对准确地进行分期^[9]及指导临床制定正确的治疗计划。是目前早发现、早诊断的重要检查手段之一。

3.3 临床表现及治疗

鼻窦PNEC多发生于50岁以上,中位发病年龄为53岁,无性别差异;本组发病年龄为(51.3±

4.2) 岁,与文献报道相符^[10]。鼻腔、鼻窦 PNEC 由于部位隐蔽,局部侵袭力强,发现时多属于晚期。常见症状有鼻塞、鼻出血或涕中带血,可伴有头昏、头痛、嗅觉减退、突眼、视力下降、面部麻木等。鼻内镜检查可见鼻腔灰白色或淡红色的新生物,表面可有假膜、渗出物或坏死组织,质脆,触之易出血,常伴有恶臭味。晚期随着病变侵犯鼻咽、鼻窦、眼眶、面颊以及颅底等部位,可出现硬腭下塌、鼻中隔移位、眼球突出以及脑神经受侵等相应的症状及体征。最常见的转移部位是颈淋巴结、脑和脊柱,肺转移较少见。

由于肿瘤恶性度高,预后差,中位生存时间为 37 个月。目前鼻窦 NEC 的治疗主张以手术为主、加做放化疗的综合治疗。Likhacheva 将 20 例 NEC 分成中分化和低分化 2 组,经对比分析,认为病理来源并不是决定患者临床处理方式和预后的重要因素,手术和放化疗对 2 种类型的患者都是比较重要的治疗方法^[11]。本组 1 例患者病变范围较大进入颅内,采用放化疗后现带瘤生存 2 个月,仍在随访中。手术分为鼻外径路手术^[11]和鼻内镜手术^[12]2 种,各有优缺点。本组 5 例手术患者均在鼻内镜下手术治疗,除 1 例复发死亡及 1 例失访,其余患者目前鼻内镜及全身检查未见复发。由于鼻内镜手术具有创伤小、恢复快的特点,恶性肿瘤如病变范围不是很广泛且在鼻内镜视野所能到达者,能将肿物彻底切除。1 例侵犯蝶窦的患者病变较大且有颈部淋巴结转移,建议行鼻侧切下肿瘤切除加颈部淋巴结清扫,但患者选择创伤较小的鼻内镜下手术,术后肿瘤复发死亡。我们认为对于肿瘤组织大、侵犯范围广、在内镜下无法切尽的患者,还是首选鼻外径路手术,有助于切尽肿瘤组织,根据肿瘤侵犯范围行鼻侧切肿瘤切除术,必要时行上颌骨部分切除术或上颌骨全切术或眶内容物挖除术。对于放化疗,有主张术前行放化疗,术后再次行放化疗;有主张术后行放化疗;Fitze 等^[13]认为对于复发和恶性程度高的患者,建议精确定位放疗和辅助化疗。本研究中目前 5 例患者均在术后行正规放化疗,除 1 例复发死亡及 1 例失访,余目前均未复发。目前尚无统一成熟的治疗方案,单纯手术治疗或放化疗效果均较差,采用手术切除联合放化疗的综合治疗更有效;但对于手术、放疗、化疗三者间如何组合,各报道不一。随着对本病认识的深入及医疗技术的发展,早发现、早诊断及综合治疗是改善本病预后的重要方法及手段。

参考文献

- [1] FERLITO A,DEVANEY K O,RINALDO A. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: advances in identification, understanding, and management [J]. *Oral Oncol*,2006,42: 770 - 788.
- [2] MORAN C A,SUSTER S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid,atypical carcinoid,small cell carcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma): current concepts [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*,2007,21: 395 - 407.
- [3] IACOVOU E,CHRYSOVERGIS A,ELEFThERiADOU A,et al. Neuroendocrine carcinoma arising from the septum. A very rare nasal tumour [J]. *Acta Otorhinolaryngol*,2011,31: 50 - 53.
- [4] HANNA E,DEMONTE F,IBRAHIM S,et al. Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy oncologic results [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*,2009,5: 1219 - 1224.
- [5] THORUP C,SEBBESEN L,DANØ H,et al. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in Denmark 1995 - 2004 [J]. *Acta Oncol*,2010,49: 389 - 944.
- [6] WEINREB I,PEREZ-ORDOÑEZ B. Non-small cell neuroendocrine carcinoma of the sinonasal tract and nasopharynx. Report of 2 cases and review of the literature [J]. *Head Neck Pathol*,2007,1: 21 - 26.
- [7] MENON S,PAI P,SENGAR M, et al. Sinonasal malignancies with neuroendocrine differentiation: case series and review of literature [J]. *Indian J Pathol Microbiol*,2010,53: 28 - 34.
- [8] 杨大海. 头颈部神经内分泌肿瘤诊治近况 [J]. *国外医学耳鼻咽喉科学分册*,2000,24(1): 29 - 32.
- [9] EMMA C,PETER M,DAVID S,et al. Computed tomography scans of paranasal sinuses before functional endoscopic sinus surgery [J]. *World J Radiol*,2011,3: 199 - 204.
- [10] VEDRINE P O,THARIAT J,MERROT O,et al. Primary cancer of the sphenoid sinus: a GETTEC study [J]. *Head Neck*,2009,31: 388 - 397.
- [11] 徐媚,常英展,梁伟平,等. 鼻腔小细胞神经内分泌癌 1 例 [J]. *临床肿瘤学杂志*,2010,15(2): 191 - 192.
- [12] BARKER J L Jr,GLISSON B S,GARDEN A S,et al. Management of nonsinonasal neuroendocrine carcinomas of the head and neck [J]. *Cancer*,2003,98: 2322 - 2328.
- [13] FITZEK M M,THORNTON A F,VARVARES M,et al. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy [J]. *Cancer*,2002,94: 2623 - 2634.

(收稿日期:2012-10-06)