

## 鼻及喉部神经内分泌癌临床分析

古庆家<sup>1</sup> 李静娴<sup>1</sup> 冯勇<sup>1</sup> 樊建刚<sup>1</sup> 何刚<sup>1</sup> 朱鸿<sup>2</sup> 周水洪<sup>3</sup> 汪审清<sup>3</sup>

**[摘要]** 目的:探讨鼻、喉部神经内分泌癌的临床病理特点、治疗方法及疗效。方法:回顾性分析 6 例鼻、喉部神经内分泌癌患者的临床资料。采用单纯放疗 1 例,以手术为主的综合治疗 5 例。结果:全部患者随访 11~84 个月;2 例术后复发,2 例术后出现颈淋巴结转移,其中 1 例行颈淋巴结清扫术,1 例无手术指征而行放、化疗。3 例出现局部复发、颈部淋巴结肿大、肝或肺转移。至末次随访,4 例死亡,2 例无瘤生存。结论:鼻、喉部神经内分泌癌是一组形态、预后各异的病变,正确诊断有赖于临床特点、电镜、免疫组织化学检查结果。CT 及 MRI 检查有助于了解病变的范围及性质。不同病理类型神经内分泌癌的治疗方法及预后不同,宜采用以手术为主的综合治疗。

**[关键词]** 鼻;喉;神经内分泌肿瘤

**[中图分类号]** R739.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1781(2013)09-0451-04

## Clinical analysis of nasal and laryngeal neuroendocrine carcinoma

GU Qingjia<sup>1</sup> LI Jingxian<sup>1</sup> FENG Yong<sup>1</sup> FAN Jiangan<sup>1</sup> HE Gang<sup>1</sup>  
ZHU Hong<sup>2</sup> ZHOU Shuihong<sup>3</sup> WANG Shenqing<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, 610072, China; <sup>2</sup>Department of Pathology, Sichuan Provincial People's Hospital; <sup>3</sup>Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University)

Corresponding author: HE Gang, E-mail: heganghegang@live.cn

**Abstract Objective:** To investigate the clinopathological features, therapeutic methods and therapeutic effects of neuroendocrine carcinoma in nasal and laryngeal region. **Method:** Six cases with neuroendocrine carcinoma of the nose and the larynx were analyzed retrospectively. All cases were proved by pathology and immunohistochemistry. One case was treated by only radiotherapy, and five cases by combined treatment (surgery followed by radiotherapy and chemotherapy). **Result:** All the patients were followed up for a period of 11–84 months. Two cases showed recurrence after operation. Three cases occurred cervical lymph node metastasis, of which 2 cases received neck dissection and 1 case received chemotherapy and radiotherapy due to no surgical indications. Three cases occurred local recurrence, cervical lymphadenopathy, liver or lung metastases. Until the last follow up, four patients died of tumor, while two patients lived with no evidence of disease. **Conclusion:** Nasal and laryngeal neuroendocrine carcinoma is composed of a group of different morphology and prognosis lesions. Current diagnosis depends on clinical characteristic, electron microscopic and immunohistochemical examination. CT and MRI examination could be helpful to understand the extent of disease and lesion nature. The prognosis and treatment method of neuroendocrine carcinoma were vary with different pathological types. Combined treatment based on surgery should be adopted to the disease.

**Key words** nose; larynx; neuroendocrine carcinoma

原发于鼻、喉部的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)是一种非常罕见的恶性肿瘤,既往文献多为个案报道,不为耳鼻咽喉头颈外科医生所熟悉。现收集 6 例鼻、喉部 NEC 患者的资料,结合文献,对该病的临床特点、治疗方法及疗效等问题进行研究。

## 1 资料与方法

## 1.1 临床资料

四川省人民医院和浙江大学医学院附属第一

医院 1990-01—2010-12 期间共收治鼻、喉部 NEC 患者 6 例,所有患者均经病理组织学与免疫组织化学检测证实,男 4 例,女 2 例;年龄 38~67 岁,平均 42 岁。肿瘤的原发部位:鼻腔 2 例,鼻腔、鼻窦 1 例,喉 3 例。临床表现因肿瘤所在部位不同而异,原发于鼻腔、鼻窦的 NEC 主要表现为患侧鼻塞及鼻腔、鼻窦肿物,甚至头痛,鼻腔可见淡红色或灰白色新生物,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;晚期可侵犯鼻咽、鼻窦、眼眶、面颊以及前颅底等部位,出现硬腭下塌、鼻中隔向对侧推移、眼球移位等相应的症状体征;原发于喉的 NEC 主要表现为声音嘶哑、吞咽困难、咽喉不适、颈部包块等。

<sup>1</sup>四川省人民医院耳鼻咽喉头颈外科(成都,610072)

<sup>2</sup>四川省人民医院病理科

<sup>3</sup>浙江大学医学院附属第一医院耳鼻咽喉科

通信作者:何刚, E-mail: heganghegang@live.cn

### 1.2 诊断及治疗方法

6 例患者术前均行胸部 X 线片及腹部彩超检查, 均未见远处转移, 均经病理组织学及免疫组织化学检查确诊。患者术前均行 MRI 或 CT 检查, 了解肿瘤部位、大小、范围及相邻结构的受损情况。患者均行治疗, 其中单纯放疗 1 例, 以手术为主的综合治疗 5 例。2 例肿瘤位于鼻腔者, 均行鼻内镜下鼻腔肿瘤切除术; 1 例肿瘤位于鼻腔、鼻窦者, 在全身麻醉下行鼻侧切开鼻腔、鼻窦肿瘤切除术; 3 例肿瘤位于喉部者, 根据原发灶位置、病变范围、病理类型及淋巴结生长情况决定治疗方案, 其中 1 例行单纯放疗, 1 例行喉全切除术, 1 例行喉全切除术加双侧颈淋巴结清扫术。术后 3 例不典型类癌和 2 例小细胞 NEC 补充放化疗, 放疗剂量为 60~70 Gy, 化疗药物为博来霉素、氟尿嘧啶、顺铂、依托泊苷和紫杉醇。

### 2 结果

所有患者均密切随访, 随访时间 11~84 个月, 末次随访至 2011 年 12 月。2 例术后复发, 复发率为 33.3%。2 例不典型类癌患者分别于术后 9、12 个月出现颈淋巴结转移, 转移率为 33.3%, 其中 1 例行颈淋巴结清扫术, 1 例无手术指征而行放、化疗。2 例不典型类癌和 2 例小细胞 NEC 术后分别出现局部复发、颈部淋巴结肿大、肝或肺转移, 未再治疗, 并于随访至 11、12、14 及 18 个月时死亡。至末次随访, 4 例患者死亡, 2 例无瘤生存至今超过 24 个月, 最长者已生存 84 个月。6 例患者的临床资料及随访情况见表 1。

### 3 讨论

#### 3.1 临床特点

NEC 可发生于胃肠道、肝、胰腺、肺、皮肤、咽喉、甲状腺和鼻窦等多处, 发病率较低; 发生于鼻、喉部者罕见。鼻部神经内分泌癌(sinonasal neuroendocrine carcinoma, SNEC) 最初称为小细胞未分化癌, 直到 1982 年由 Silva 首次以 SNEC 命名进行报道, 并认为此肿瘤虽在临床上少见, 但男性有好发倾向。本组 2 例 SNEC 均为女性, 实属少见。SNEC 起源于神经上皮, 好发于鼻腔上部及筛窦, 其次为上颌窦<sup>[1]</sup>。临床症状无特异性, 病变发生迅

速, 局部侵袭力强, 早期易扩散转移, 短期内即可伴随邻近结构受累。常见症状为鼻塞、流脓涕、鼻出血或回吸涕中带血, 可伴嗅觉减退、头昏、头痛、突眼、视力下降、面部麻木、牙痛等症状。检查鼻腔可见淡红色或灰白色新生物, 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。晚期可侵犯鼻咽、鼻窦、眼眶、面颊以及前颅底等部位, 出现硬腭下塌、鼻中隔向对侧推移、眼球移位等相应的症状及体征<sup>[2]</sup>。小细胞 SNEC 易发生转移, 其次为不典型类癌, 常见的转移部位是颈部淋巴结、肺、肝、骨髓和脊髓。本组有 3 例就诊时已有颈部淋巴结转移, 其中 1 例伴肺部转移。SNEC 以小细胞型常见, 本组 2 例为此型。喉神经内分泌癌(laryngeal neuroendocrine carcinoma, LNEC) 是一组特殊、罕见、由不同亚型组成的恶性肿瘤, 不同亚型间有不同的特殊形态学、免疫组织化学、超微结构、治疗方法以及预后。目前国内外基本统一采用新的分类, 将 LNEC 分为: ①典型类癌(类癌或高分化 NEC); ②不典型类癌(中分化 NEC 或大细胞 NEC); ③小细胞 NEC(低分化 NEC)<sup>[3]</sup>。LNEC 以不典型类癌最为常见, 本组 3 例均为不典型类癌。喉类癌好发于中老年男性, 多有长期吸烟史, 好发部位为杓状软骨处和会厌, 其次是杓会厌皱襞、室带和梨状窝。据统计 80%~90% 的喉类癌属于声门上型, 而声门型和声门下型罕见。本组 3 例均为声门上型, 1 例原发部位在杓会厌皱襞, 另 2 例原发部位在会厌。典型类癌常以声音嘶哑、咽喉疼痛或吞咽困难为症状, 大体表现为黏膜下结节或息肉, 生物学行为倾向良性, 进展慢且病程长, 症状可持续 3 周~4 年, 较少出现颈部淋巴结肿大或远处转移。不典型类癌常见症状可为声音嘶哑、咽喉疼痛、吞咽困难、咳血、耳痛、颈部疼痛及舌咽神经痛, 大体多表现为黏膜下息肉状、带蒂或结节状肿块, 可伴溃疡形成, 病程呈侵袭性, 颈部淋巴结及远处转移多见<sup>[4]</sup>。

#### 3.2 病理、免疫组织化学特点及超微结构

Ferlito 等<sup>[5]</sup> 总结苏木精-伊红染色中典型类癌肿瘤细胞呈条索状、巢状、小梁状或腺状排列, 并被纤维组织或透明间质分割。肿瘤细胞大小统一, 呈

表 1 6 例鼻、喉部 NEC 患者的临床资料及随访情况

例序	年龄/岁	性别	原发部位	病理类型	治疗方案	随访时间/月	结果及死因
1	46	女	鼻腔	小细胞型	手术加放化疗	18	死于肿瘤晚期恶液质
2	42	女	鼻腔	不典型类癌	手术加放化疗	84	生存
3	48	女	鼻腔、鼻窦	小细胞型	手术加放化疗	11	死于局部复发及颈部转移
4	67	男	杓会厌皱襞	不典型类癌	手术加放化疗	14	死于肝转移
5	56	男	会厌	不典型类癌	手术加放化疗	30	生存
6	38	男	会厌	不典型类癌	放疗	12	死于局部复发及双肺转移

小多边形,细胞正中可见圆形或椭圆形细胞核,细胞质富含嗜酸性颗粒。核分裂象罕见(<2个/高倍镜视野),坏死细胞亦少见。不典型类癌镜下可见肿瘤细胞以大的巢片结构为主,也可呈索状,细胞较典型类癌大且形态相对不规则,核仁明显,核分裂象相对多见(2~10个/高倍镜视野)。小细胞 NEC 向周围黏膜组织侵袭,胞体较小,可见较多分裂象细胞及坏死细胞,部分可见由柱状细胞围绕而成的玫瑰花环结构,核深染且核质比大,部分混合有鳞癌细胞及腺癌细胞。以往 NEC 的诊断主要依赖光学显微镜,电镜下发现肿瘤细胞的细胞质内含有神经内分泌颗粒对诊断有确切意义。电镜下类癌可见较多富含神经内分泌颗粒的肿瘤细胞,不典型类癌可见少量含有少许神经内分泌颗粒的肿瘤细胞,而小细胞 NEC 中则不常见。近 10 年来随着免疫组织化学技术的发展及广泛应用于临床,为 NEC 的诊断带来了新的途径。常用的免疫组织化学标记物有细胞角蛋白、癌胚抗原、上皮膜抗原等上皮源性标记物及神经元特异性烯醇化酶、嗜铬蛋白、突触素等神经内分泌肿瘤共有标记物。其中神经元特异性烯醇化酶敏感性较强而特异性不高,嗜铬蛋白对神经内分泌肿瘤则具有高度特异性。

### 3.3 诊断和鉴别诊断

NEC 的诊断主要依靠光镜下组织病理学形态特征,免疫组织化学标记物检测及电镜下细胞内见到神经内分泌颗粒对诊断有着重要的补充作用。NEC 免疫组织化学检查神经元特异性烯醇化酶、嗜铬蛋白、突触素多为阳性,此特征有助于与其他恶性肿瘤,如低分化鳞状细胞癌、恶性黑色素瘤、恶性淋巴瘤、嗅神经母细胞瘤、转移性甲状腺髓样癌、浆细胞瘤等鉴别。对于临床上有单侧鼻塞、涕中带血、检查鼻腔有肿物者亦应考虑 SNEC 的可能<sup>[6]</sup>。CT 及 MRI 均可准确显示肿瘤部位、大小、范围及相邻结构的受损情况,为进一步了解鼻腔鼻窦肿瘤提供了依据。MRI 对颅底及眼眶软组织的分辨力优于 CT,但对眼眶及颅底细小结构或非薄骨质的分辨力不如 CT。因此,CT 及 MRI 检查相结合能全面反映病变范围及性质,两者缺一不可。

### 3.4 治疗与预后

SNEC 的治疗目前主要参照肺部及肺外其他部位 NEC 的治疗方案。随着患者数量的增加及对 SNEC 认识的加深,治疗方案也由最初主张先手术后放疗到后来放疗化疗结合,而不主张手术治疗,再到现在手术、放疗化疗相结合的综合治疗<sup>[1]</sup>。Babin 等<sup>[7]</sup>主张采用手术、放疗化疗综合治疗,疗效一般。放疗剂量一般是 60~70 Gy,术前可放疗 40 Gy,术后再放疗 30~40 Gy;化疗目前一般选用博来霉素、氟尿嘧啶、顺铂、依托泊苷和紫杉醇等。Flavahan 等<sup>[8]</sup>报道了 1 例筛窦 NEC 患者,单纯放疗后鼻部

局部症状得到了控制,治疗后已无瘤生存 30 个月;表明单纯放疗对某些病例也是可行的。既往常采用鼻侧切开径路治疗鼻腔、鼻窦恶性肿瘤,随着鼻内镜技术的应用和成熟,恶性肿瘤如病变范围不是很广泛且能在鼻内镜视野可到达的范围内将肿物彻底切除,微创手术的方法还是值得提倡和推广的。目前,鼻内镜下鼻腔、鼻窦恶性肿瘤的手术适应证主要为原发于鼻腔筛窦的恶性肿瘤,无纸样板、筛顶和筛板受侵或仅少数肿瘤侵入上颌窦或额窦内。我们认为病变应在内镜的可控范围内,如不具备内镜下修补脑脊液鼻漏和前颅底缺损的能力,对于需切除部分颅底骨质及硬脑膜的病例应慎重选择<sup>[9]</sup>。本组 2 例患者手术均在鼻内镜下完成,其中 1 例术前鼻腔 MRI T1 增强,显示左侧鼻腔、同侧鼻腔中、上鼻道及筛窦区域为团块状软组织影占据,中上鼻甲及筛窦部分骨质破坏;增强后有明显不均匀强化,向上方累及前颅窝底;鼻中隔受压右偏,左侧上颌窦内侧壁完整,左侧上颌窦、蝶窦炎。行鼻内镜下鼻腔鼻窦恶性肿瘤摘除术,术中见左侧鼻腔为灰白色肿物占据,表面有溃烂及假膜,伴恶臭味,肿瘤组织质脆,触之易出血;肿瘤原发于筛板,筛窦骨质吸收破坏,上颌窦、蝶窦为阻塞性炎症,前筛顶有约 8 mm×8 mm 的骨质缺损,纸样板完整。术中肉眼切除干净,术后影像学复查无残留。此例患者若术前行鼻腔冠状位 CT 扫描,就能发现前颅底骨质破坏,这才能做到术中有的放矢。鼻腔不典型类癌较类癌恶性程度高,侵袭力略强。根据喉不典型类癌的治疗原则,建议在扩大范围切除肿瘤的基础上行选择性或根治性颈部淋巴结清扫术,即便是颈部淋巴结阴性,亦可考虑选择性颈淋巴结清扫术。类癌因分化良好,生物学行为较温和,治疗方案多选择局部手术切除,若肿瘤范围较大或伴有颈部淋巴结转移,则可考虑扩大切除或选择性颈淋巴结清扫术。类癌对放疗不敏感,故不考虑。不同亚型 LNEC 应采用不同的治疗方法。典型类癌非常罕见,不典型类癌相对多见一些,而小细胞 NEC 亦十分罕见。典型类癌恶性程度低,首次诊断多无淋巴结转移,因此外科手术治疗可选择局部切除,一般没有必要行选择性颈淋巴结清扫术,预后较好。本组 3 例喉不典型类癌患者,其中 1 例术前未触及颈部肿大淋巴结,故在行喉全切除时,未行颈淋巴结清扫术;结果术后 1 年复发,再次行双侧颈淋巴结清扫术,随访至今已 24 个月,未见肿瘤复发及远处转移。因此,不典型类癌的治疗主要以手术切除为主,方式与声门上型喉癌相同,但由于易发生颈部淋巴结转移,故在喉部分或全切除的同时需行双侧颈淋巴结清扫术,即使颈淋巴结 N0 患者,也应行双侧颈淋巴结清扫术,术前及术后放疗化疗无明显效果。小细胞 NEC 分化低,恶性

程度高,多发生远处转移,单纯手术治疗罕能治愈,但对化疗和放疗均较敏感,故多采取手术切除加放疗或化疗的综合治疗方案。值得注意的是,小细胞 NEC 在进行任何治疗前都应寻找其转移灶,包括肺及脑部 CT、骨显像、骨髓穿刺、肝脏及消化道显像等<sup>[10]</sup>。本组 1 例 LNEC 因患者较年轻,未发现有全身其他部位转移,为保留喉的发声功能接受了 70 Gy 的放疗,1 年后因局部复发、双肺转移死亡,可见单纯放疗对患者不能取得满意疗效。5 例采用手术结合放化疗的患者中 2 例无瘤生存至今超过 24 个月,最长者已生存 84 个月,说明首次手术彻底切除病变加上积极放化疗,患者也可有较长的无瘤生存期,从而肯定了首次手术彻底的重要性。另 3 例手术结合放化疗治疗的患者生存时间亦接近或超过 1 年,可见以手术为主加术后放化疗的综合治疗可提高患者的生存期,是该病较适合的治疗方案。

综上,SNEC、LNEC 临床少见,其肿瘤生物学行为及临床特征 3 种亚型间有一定差别,目前诊断主要依赖病理检查,免疫组织化学技术的应用提高了该病的检出率,手术切除及放化疗的采用应根据病理类型来进行选择。由于病例数较少且预后不理想,国内外学者逐渐开始重视对该病的研究,以寻求诊断及治疗上的新突破。但是,随着临床病例和经验的积累,对 SNEC、LNEC 的认识和了解都将进一步加深,将有助于提高该病的诊治水平。

参考文献

[1] 赵青,艾有琴,李海云. 鼻神经内分泌癌 1 例[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010,24(5):233-233.

[2] 钱国红,赏金标. 鼻腔鼻窦神经内分泌癌 11 例诊疗分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,45(12):1033-1035.

[3] 崔颖,刘宏伟,马晓峰,等. 喉神经内分泌癌 1 例[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2007,14(5):294-294.

[4] 张婧娴,金春顺,赵胤,等. 喉类癌诊治现状[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2012,36(2):107-110.

[5] FERLITO A, SILVER C E, BRADFORD C R, et al. Neuroendocrine neoplasm of the larynx: an overview [J]. Head Neck,2009,31:1634-1646.

[6] 俞杰,王凯,沈志森,等. 鼻神经内分泌癌的诊断和治疗(附 5 例报告)[J]. 浙江临床医学,2005,7(8):805-806.

[7] BABIN E, ROULEAU V, VEDRINE P O, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses [J]. J Laryngol Otol, 2006, 120: 289-297.

[8] FLAVAHAN P W, KEIR J, SRINIVASAN V. Neuroendocrine carcinoma of the ethmoid sinuses treated with radiotherapy alone[J]. J Laryngol Otol,2012,24:1-3.

[9] 孙常领,舒畅,陈建超,等. 鼻内镜鼻腔鼻窦低度恶性肿瘤切除术[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2011,18(4):212-214.

[10] 杨腾飞,王家东. 喉神经内分泌癌[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2006,30(1):30-32.

(收稿日期:2012-01-09)

(上接第 450 页)

参考文献

[1] 唐光健. 骨放射学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2003:79-87.

[2] 朱预. 重视甲状腺疾病的临床诊治[J]. 中国实用外科杂志,1998,18(3):129-130.

[3] 董建宇,管珩,朱预. 甲状腺功能亢进症 455 例临床症状分析[J]. 中国医学科学院学报,2011,33(3):330-333.

[4] 曹来宾. 实用骨关节影像诊断学[M]. 济南:山东科学技术出版社,1998:540-540.

[5] 徐少明,王平,郑毅雄,等. 原发性甲状腺功能亢进症的临床特点及治疗[J]. 中华医学杂志,2001,81(23):1453-1455.

[6] 徐德永. 原发性甲状腺功能亢进[J]. 临床放射学杂志,2000,19(3):178-180.

[7] 孟迅吾,形小平,刘书勤,等. 原发性甲状腺机能亢进症的诊断(附 134 例分析)[J]. 中国医学科学院学报,1994,16(1):13-19.

[8] 游振辉,黄东航,顾恩郁,等. 原发性甲状腺功能亢进症的术前定位诊断[J]. 中华内分泌代谢杂志,2004,20(4):331-332.

[9] 盛矢薇,朱瑞森,樊友本,等. <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT/CT 对原发性甲状腺功能亢进症的诊断价值[J]. 上海交通大学学报(医学版),2011,31(10):1423-1427,1435-1435.

[10] 武正炎,沈美萍,陆辉. 原发性甲状腺功能亢进症的外科治疗[J]. 内分泌外科杂志,2008,2(1):10-12.

[11] ROMANI A M, PANARESE A, LA TORRE V, et al. The role of intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of hyperparathyroidism [J]. Ann Ital Chir,2007,78:91-96.

[12] CARNEIRO D M, SOLORZANO C C, NADER M C, et al. Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate[J]? Surgery, 2003,134:973-981.

[13] BARCZYNSKI M, KONTUREK A, HUBALEWSKA-DYDEJCZYK A, et al. Evaluation of halle, mi-ami, rome, and vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy [J]. Langenbecks Arch Surg,2009,394:843-849.

(收稿日期:2012-08-16)