

鼻神经内分泌癌 8 例临床分析并文献回顾*

黄石¹ 赵宇¹ 何琳莉² 吕丹¹ 杨奉玲¹

【摘要】 目的: 探讨鼻神经内分泌癌的临床表现、治疗方法及预后。方法: 回顾性分析四川大学华西医院 2009-02 - 2012-02 期间收治的 8 例鼻神经内分泌癌患者的临床资料。结果: 3 例原发于上颌窦, 其中 2 例分别于术后 8 个多月及 14 个多月死亡, 1 例随访至今 10 个多月仍存活。原发于鼻腔 5 例, 1 例在随访至 7 个多月时复发, 行放疗后, 已随访 20 个多月, 未见局部及远处转移; 余 4 例, 分别随访 13、20、27、28 个多月, 未见复发。结论: 本病发病率较低, 临床表现及预后与发病部位有关, 诊断主要取决于组织病理学表现、免疫组化结果及电镜下超微结构特征; 需与低分化鳞癌、黑色素瘤及嗅神经母细胞瘤鉴别; 早期诊断和综合治疗是提高本病生存率的关键。

【关键词】 鼻肿瘤; 神经内分泌癌; 病理检查; 治疗

【中图分类号】 R739.65 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1001-1781(2013)14-0751-03

Clinical analysis and review of 8 cases with sinonasal neuroendocrine carcinoma

HUANG Shi¹ ZHAO Yu¹ HE Lingli² LV Dan¹ YANG Fenglin¹

(¹Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, 610041, China; ²Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Chuanbei Medical College)

Corresponding author: ZHAO Yu, E-mail: yutzhao@gmail.com

Abstract Objective: To study the diagnosis, treatment and prognosis of sinonasal neuroendocrine carcinoma. **Method:** Eight patients with sinonasal neuroendocrine carcinoma from February 2009 to February 2012 were retrospectively analyzed and the related literatures were reviewed. **Result:** There were seven males and one female. Three cases were treated by surgery only, one case received surgery followed by radiotherapy, and four cases were treated by combined treatment (surgery followed by radiotherapy and chemotherapy). There were three patients with a primary tumor originating from the maxillary sinus, two cases died after 8 and 14 months, another patient was survived in 10 months of follow-up, and the carcinomas did not recur. There were five patients with primary neuroendocrine carcinoma from the nasal cavity, one patient recurred after the surgery and after radiotherapy, the patient did not recur after 20 months of follow-up, and the other four patients did not recur, in 13, 20, 27 and 28 months of follow-up. **Conclusion:** Neuroendocrine carcinomas of the sinuses are rare malignant tumors. Neuroendocrine carcinomas cases with the lesions at different sites differ in the clinical manifestations and prognosis, pathology, immunocytochemistry and electron microscopy, It should be differentiated from poorly differentiated squamous carcinoma melanoma, olfactory nerve blastoma and neurospingioma. The key to improve the survival rate of the disease is early accurate diagnosis and combined treatment.

Key words nasal neoplasm; neuroendocrine carcinoma; pathology; therapy

神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) 是能合成和分泌神经递质及多肽的神经内分泌细胞的恶性肿瘤^[1]。头颈部的 NEC 较少见, 且多见于喉部及唾液腺^[2], 鼻部的 NEC 极其罕见, 预后较差。为总结鼻部 NEC 的临床特点及诊治经验, 本文报告 8 例鼻 NEC, 并结合相关文献讨论其临床特点、病理特征及治疗方法和预后。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科 2009-02 - 2012-02 期间收治入院、病理诊断为鼻

NEC 且病历资料完整的患者共 8 例, 其中男 7 例, 女 1 例; 年龄 33 ~ 59 岁, 中位年龄 49 岁; 病程 1 个月 ~ 2 年, 中位病程 5 个月, 其中 1 ~ 6 个月 5 例; 6 例男性有吸烟史, 且均大于 10 支/d。5 例鼻腔 NEC 患者均以鼻塞、鼻出血为主诉 (5/8), 3 例上颌窦 NEC 患者, 分别以面部皮肤麻木伴右眼睑下垂、右侧颌面部肿胀及右眼溢泪为首发症状。7 例患者鼻腔内见淡红色或暗红色或灰白色新生物 (7/8), 其中新生物突向后鼻孔 3 例。8 例患者就诊时发现 1 例上颌窦 NEC 患者颌下淋巴结转移 (1/8)。本组患者胸片、B 超 (肝胆胰脾) 均未见异常。CT 显示病变范围广泛, 上颌窦和筛窦最易侵犯, 分别为 8 例和 6 例, 侵犯眶壁 3 例, 侵及翼腭窝 2 例。

1.2 病理类型

根据 WHO (2005 年) 分型标准分为 4 种亚型:

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81170898)

¹ 四川大学华西医院耳鼻咽喉-头颈外科 (成都, 610041)

² 川北医学院附属医院病理科

通信作者: 赵宇, E-mail: yutzhao@gmail.com

典型类癌(分化好的神经内分泌癌),非典型类癌(中度分化的神经内分泌癌,大细胞神经内分泌癌),小细胞神经内分泌癌(低分化的神经内分泌癌)以及副神经节瘤(嗜铬细胞瘤)。本组病例均为小细胞神经内分泌癌(图 1)。

1.3 治疗方法

本组 8 例患者均行手术治疗,其中 3 例单纯行鼻内镜下鼻窦开放术加肿瘤切除术,5 例鼻侧切开上颌骨部分切除术加鼻腔上颌窦新生物切除术,其中 1 例因有颌下淋巴结转移,故行颌下淋巴结清扫。4 例术后辅以放化疗(化疗药物为氟尿嘧啶、博来霉素、顺铂、紫杉和依托泊苷等),1 例予以放疗,放疗剂量为 60~70 Gy。

1.4 随访情况

所有患者均密切随访,随访信息来源于电话及门诊随访。随访截止时间为 2012 年 12 月。

2 结果

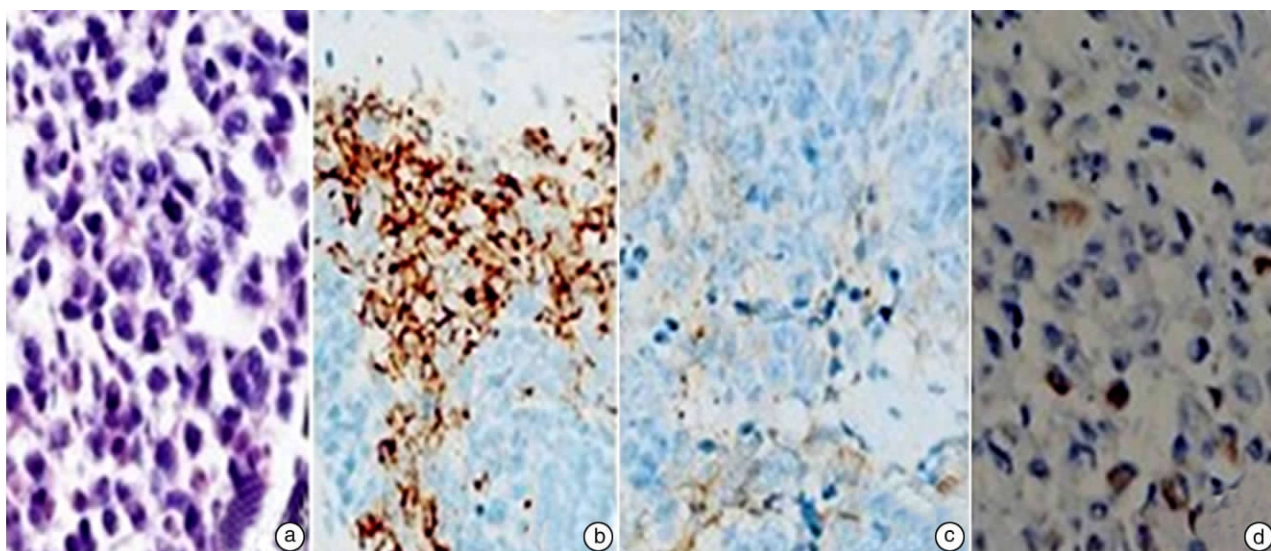
本组 8 例患者随访时间为 10~46 个月,随访中位时间为 26 个月。3 例原发于上颌窦患者,其中 1 例于术后 4 个月发现肺及骨的远处转移,未再治疗,随访至 8 个多月死亡。1 例于术后 5 个月复发,再次手术后,随访至术后 14 个月死亡;5 例原发于鼻腔者,1 例于术后 7 个多月复发,行放疗,现已随访超过 20 个月,未见局部复发及远处转移。截至 2012 年 12 月 1 日,全组 2 例死亡(2/8),死亡率为 25%;余 6 例存活,生存期为 10~28 个月,中位生存期为 24 个多月。

3 讨论

鼻恶性肿瘤占全身肿瘤的 0.2%~0.8%⁽³⁾,以鳞癌和腺癌多见,鼻 NEC 较少见,仅占鼻恶性肿瘤的 5%⁽⁴⁾,Kameya 等⁽⁵⁾首次报道以来至今不足 100 例。该病好发于 40 岁以上男性,病因未明,辐射和吸烟可能是该病危险因素。本组 6 例患者有长期吸烟史,因此我们认为吸烟者易患本病。按 WHO(2005 年)分型标准划分的 4 种亚型中,鼻 NEC 以小细胞神经内分泌癌多见,典型类癌和非典型类癌少见⁽⁶⁾。肿瘤好发于鼻腔,筛窦及上颌窦。本组均为小细胞型神经内分泌癌,其中侵犯上颌窦 8 例次,侵犯筛窦 6 例次,与报道相符。

鼻 NEC 临床表现无特殊,常以鼻塞鼻出血为首发表现,因局部侵袭力强,短期便可侵犯邻近结构,出现突眼、复视、及面部麻木等表现⁽⁷⁾,本组 5 例鼻腔 NEC 患者均以鼻塞、鼻出血为主诉。而本组 3 例上颌窦 NEC 均未出现鼻塞鼻出血症状(分别为面部皮肤麻木伴右眼睑下垂、右侧颌面部肿胀及右眼溢泪),可能鼻腔 NEC 患者较早出现鼻塞鼻出血等明显症状,就诊及时,肿瘤尚未广泛累及周围结构。原发于上颌窦者,由于部位隐蔽,肿瘤生长范围充足,出现症状时已为局部晚期。本病局部淋巴结转移较常见,但也有学者持相反意见⁽⁸⁾。本组仅发现 1 例颌下淋巴结转移患者,因此偏向于第二种观点。鼻 NEC 较少出现副肿瘤综合症,且当有效控制鼻部 NEC 后,副肿瘤综合症也会随之消失⁽⁹⁾。本组病例未见电解质及激素水平异常。

鼻 NEC 需与黑色素瘤、低分化鳞癌及嗅神经母细胞瘤相鉴别。其病理特征为:在疏松结缔组织



a: 肿瘤细胞大小较一致,异型性明显 苏木精-伊红染色 ×400; b: 免疫组化染色,CD56 呈阳性 SP 染色 ×400; c: 免疫组化染色,上皮膜抗原(EMA)呈阳性 SP 染色 ×400; d: 免疫组化染色,细胞角蛋白(CK)呈阳性 SP 染色 ×400。

图 1 鼻神经内分泌癌的病理切片及免疫组织化学

间质中,可见弥漫排列的小圆细胞,染色质呈细颗粒状,核分裂相多见,亲银或嗜银染色常呈阳性。

由于穿刺活检病理符合率偏低,因此应尽量切取活检,提高诊断率。免疫组化为该病主要检查手段,常用指标为突触素,嗜铬粒蛋白,角蛋白。本组 8 例患者均经免疫组织化学确诊。电镜下发现神经内分泌颗粒对诊断有着重要的补充作用,约 50% 以上神经内分泌肿瘤含有直径约 80 ~ 350 nm 的神经内分泌颗粒^[10],这些颗粒对肿瘤的生物学行会产生严重影响,对预后造成不良后果。遗憾的是本组患者均未做此项检查。

鼻 NEC 至今尚无明确的治疗方案。Rosenthal 等^[11]认为部分病变局限的患者,手术治疗是一种有效的局部控制方法。且因鼻内窥镜手术具有减轻容貌损伤,提高患者生活质量的优势,还是值得推广的。但因其恶性程度高,对于病变不局限者,单独手术不能获得良好的预后^[2]。本组 3 例患者行鼻内镜下肿瘤切除术,术后患者拒绝进一步治疗,未行放化疗,其中 2 例分别于术后 5 及 7 个月局部复发,因此我们认为单纯手术不能较好的控制病情。现推行以手术、放疗及化疗相结合的系统疗法,但如何组合,各报道不一。Likhacheva 等^[12]认为本病对放疗敏感,术后辅以放疗可以有效控制病情。本组 1 例患者,行鼻侧切开肿瘤切除术,肿瘤切除较彻底,术后辅以放疗,随访 18 个月未见复发。且本组单纯手术后局部复发病例 1 例行放疗后随访 22 个月余未见复发,因此我们认为放疗对于局部复发患者同样有效。放化疗可有效的控制局部复发及全身转移,Fitzek 等^[13]指出用顺铂及依托泊昔加上大剂量放疗可以使 5 年生存率达 74%,还可给晚期患者创造手术机会^[14]。尽管如此,手术为主的综合治疗仍是本病主要治疗方式,生存率较非手术治疗高一倍^[12]。本组手术结合放、化疗 4 例,1 例于术后 8 个月死亡,余 3 例未见复发。生物效应调节剂可能有效,但现在还处于研究阶段。尽管治疗方法在不断成熟,本病中位生存期仅 2 ~ 3 年^[14],远处转移及局部复发率也较高,分别为 14% 和 40%。Ferlito 等^[1]指出肿瘤分化程度是影响预后的一个重要因素,但 Likhacheva 等^[12]认为鼻 NEC 各型预后相似。本组均为小细胞型神经内分泌癌,不能得出相关结论。上颌窦 NEC 患者症状出现晚,且手术范围易受周围重要结构限制^[8],预后极差。本组上颌窦 NEC 患者 3 例,分别于术后 8 个月及 14 个月死亡,鼻腔 5 例,无死亡病例,我们认为鼻 NEC 预后还与原发部位有关。

参考文献

[1] FERLITO A, SILVER C E, BRADFORD C R, et al. Neu-

- roendocrine neoplasm of the larynx: an overview [J]. *Head Neck*, 2009, 31: 1634 - 1646.
- [2] RENNER G. Small cell carcinoma of the head and neck: a review [J]. *Sem Oncol*, 2007, 34: 3 - 14.
- [3] DULGUEROV P, JACOBSEN M S, ALLAL A S, et al. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review [J]. *Cancer*, 2001, 92: 3012 - 3029.
- [4] HUANG S F, CHUANG W Y, CHENG S D, et al. A colliding maxillary sinus cancer of adenosquamous carcinoma and small cell neuroendocrine carcinoma: a case report with EGFR copy number analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2010, 8: 92 - 92.
- [5] KAMEYA W. Postirradiated neuroendocrine carcinoma of the sinonasal tract [J]. *Laryngoscope*, 2008, 118: 804 - 809.
- [6] 钱国红, 赏金标, 王可敬, 等. 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, 46(12): 1033 - 1035.
- [7] LEE D H. Typical carcinoma tumor arising in the nose and paranasal sinuse-case report [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2010, 37: 381 - 385.
- [8] ELISABETH H, MITCHELL A D, TURKER Y, et al. Multimodality treatment for sinonasal neuroendocrine carcinoma [J]. *Head Neck*, 2012, 34: 1372 - 1376.
- [9] VASAN N R, MEDINA J E, CANFIELD V A, et al. Sinonasal neuroendocrine carcinoma in association with SLADH [J]. *Head Neck*, 2004, 26: 89 - 93.
- [10] FURUTA A. Typical carcinoid tumor arising in the nose and paranasal sinuse-case report [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2010, 37: 381 - 385.
- [11] ROSENTHAL D I, BARKER J L, EL-NAGGAR A K, et al. Sinonasal malignancies with neuroendocrine differentiation: patterns of failure according to histologic phenotype [J]. *Cancer*, 2004, 101: 2567 - 2573.
- [12] LIKHACHEV A, ROSENTHAL L, HANN A, et al. Sinonasal neuroendocrine carcinoma: impact of differentiation status on response and outcome [J]. *Head and Neck Oncology*, 2011, 3: 32 - 32.
- [13] FITZEK M M, THORNTON A F, VARVARES M, et al. Neuroendocrine tumour of the sinonasal tract. Results of prospective study incorporating chemotherapy, surgery and combined proton-photon radiotherapy [J]. *Cancer*, 2002, 94: 2623 - 2634.
- [14] 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.

(收稿日期: 2012-12-09)