

鼻腔鼻窦和鼻咽部低分化神经内分泌癌临床病理分析

Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the sinonasal cavity and nasopharynx: a clinicopathological analysis

罗巧明¹ 李金奇² 邵少慰¹ 梁少姬¹

【关键词】 癌,神经内分泌;鼻肿瘤;免疫组织化学

Key words carcinoma, neuroendocrine; nose neoplasms; immunohistochemistry

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.15.016

【中图分类号】 R739.62 【文献标志码】 B

低分化神经内分泌癌(poorly differentiated neuroendocrine carcinoma, PDNEC)起源于摄取胺前体脱羧细胞,最常发生于肺部和消化道。原发于鼻腔鼻窦的 PDNEC 少见,发生于鼻咽部则更少见。笔者检索国内外文献,发生于鼻咽部的孤立性 PDNEC 不足 10 例。因其分化差,故组织形态学与鼻部其他小圆细胞恶性肿瘤难以区别。本文报道 2014 年间 2 例原发于鼻腔鼻窦和鼻咽部的 PDNEC,并复习相关文献,探讨其临床、病理特点,鉴别诊断及治疗和预后。

1 资料与方法

例 1 男,58 岁,因鼻活动性出血 20 d,头痛 2 d 入院。鼻内镜见鼻咽部肿瘤呈结节状生长,局部出血坏死(图 1)。CT 检查示:左侧鼻咽部占位性病变,肝内多发转移瘤,其他脏器未见肿瘤,全身浅表淋巴结未触及肿大。患者于 3 个月后死亡。

¹肇庆市第二人民医院病理科(广东肇庆,526060)

²肇庆市第二人民医院耳鼻咽喉科

通信作者:罗巧明,E-mail:luoqm@live.cn

例 2 男,56 岁,因右鼻塞、流脓涕、嗅觉消失 3 个月,右鼻腔出血 1 个月入院。鼻内镜见右侧上下鼻道肿物增生,呈灰白色,粗糙,触之易出血,肿物根部位于上鼻道(图 2)。CT 检查示:右侧鼻道、上颌窦、额窦、筛窦、蝶窦均见软组织影充填,以右中上鼻道为主,其他脏器未见肿瘤,全身浅表淋巴结未见肿大。患者先行手术治疗,术后辅以放化疗。目前患者情况良好。

2 例患者的组织标本均经 10% 中性甲醛溶液固定,常规脱水,石蜡包埋切片,苏木精-伊红染色,显微镜观察。同时连续切片行免疫组织化学染色及 EBER 原位杂交检测。免疫组织化学采用 EnVision 法,所用抗体为 CK、CD56、Syn、CgA、NSE、TTF-1、S-100、p63、CK5/6、CK20、Ki67,一抗及 EnVision 试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司。EBER 是 EB 病毒编码的小 RNA,EBER 探针为 RNA 探针,采用辣根过氧化物酶系统,DAB 显色,EBER 原位杂交试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

参考文献

- [1] 耿中利,任光辉,马斌林. 腮腺肿瘤术后涎腺瘘的病因及其防治[J]. 新疆医科大学学报,2009,32(9):1298-1299.
- [2] 毕文娟,王东,彭诚,等. 腮腺术后负压引流和橡皮条引流的相关研究[J]. 中华口腔医学研究杂志(电子版),2010,4(4):369-371.
- [3] 李志强,艾伟健,刘曙光. 加压包扎时间对腮腺术后涎瘘发生的影响研究[J]. 中国实用口腔科杂志,2012,5(3):173-174.
- [4] MARCHESE-RAGONA R, DE FILIPPIS C, MARIONI G, et al. Treatment of complications of parotid gland surgery[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2005, 25:174-178.
- [5] 刘凤桐,杨学财,尚伟,等. 负压引流在腮腺手术中的应用[J]. 现代口腔医学杂志,2009,23(5):486-488.
- [6] 霍俊峰,国庆,郭建峰. 腮腺术后负压引流与橡皮片加压包扎临床疗效比较[J]. 中国实用口腔科杂志,2012,5(8):511-512.
- [7] KLINTWORTH N, ZENK J, KOCH M, et al. Post-operative complications after extracapsular dissection of benign parotid lesions with particular reference to facial nerve function[J]. Laryngoscope, 2010, 120:484-490.
- [8] VAN DEN KERCKHOVE E, STAPPAERTS K, FIEUWS S, et al. The assessment of erythema and thickness on burn related scars during pressure garment therapy as a preventive measure for hypertrophic scarring[J]. Burns, 2005, 31:696-702.

(收稿日期:2015-04-14)

2 结果

例 1 送检标本为 0.5 cm×0.2 cm×0.2 cm 大小浅红色组织 1 粒;组织学诊断为大细胞神经内分泌癌,瘤细胞大,核椭圆形,核仁明显,核分裂像 30~40 个/10HPF,核浆比高,可见较多凋亡细胞,瘤细胞呈巢状生长,可见菊形团结构(图 3)及点状坏死;肿瘤细胞对 CK、CD56(图 4)呈弥漫阳性表达, Syn 部分阳性, Ki-67 增殖指数为 80%(图 5); NSE、CgA、TTF-1、S-100、p63、CK5/6、CK20 均呈阴性; EBER 原位杂交呈阳性。

例 2 送检标本为灰红色组织 2 块,大小分别为 2.0 cm×2.0 cm×0.5 cm 及 2.0 cm×0.8 cm×0.5 cm,切面灰红色,质脆;组织学诊断为小细胞癌神经内分泌型,瘤细胞小(图 6),大小较一致,核染色质浓密,核分裂像 40~50 个/10HPF,核浆比高、裸核状,可见大量凋亡细胞,瘤细胞呈巢状、片状生长,可见菊形团结构及灶状坏死;肿瘤细胞对 CK(图 7)、CD56、NSE 呈弥漫阳性表达, Syn、TTF-1 均呈部分阳性, Ki-67 增殖指数为 60%; CgA、S-100、p63、CK5/6、CK20 均呈阴性; EBER 原位杂交呈阴性。

3 讨论

3.1 临床特点

根据本组资料及综合文献报道归纳 PDNEC 临床特点^[1-5]:①好发于男性,年龄 24~79 岁,中位年龄 49~55 岁。②临床症状以鼻塞、鼻出血、流脓涕为主,根据发生和累及部位不同可伴有嗅觉消

失、头痛、面部肿胀、眼睑下垂及眼溢泪等症状。③鼻内镜检查可见淡红色、灰白色或暗红色新生物。④CT 或 MRI 检查可显示病变累及范围。

3.2 病理特点

2005 年 WHO 头颈部肿瘤分类^[6]中鼻腔鼻窦和鼻咽部神经内分泌肿瘤分为:类癌(高分化)、不典型类癌(中等分化)、小细胞癌神经内分泌型(低分化)、神经内分泌癌“无确定分型”。大细胞神经内分泌癌(低分化)与部分无法分类的神经内分泌癌被称为神经内分泌癌“无确定分型”。文献报道发生于鼻腔鼻窦和鼻咽部的 PDNEC 以小细胞癌神经内分泌型多见^[1-4,7],而大细胞神经内分泌癌报道较少。朱莉等^[7]报道 5 例发生于鼻腔的大细胞神经内分泌癌, Elloumi 等^[8]报道 1 例发生于鼻咽部的大细胞神经内分泌癌,本组例 1 鼻咽部肿瘤也是大细胞神经内分泌癌。有学者建议新 WHO 头颈部神经内分泌肿瘤分类中应增加大细胞神经内分泌癌^[9]。

鼻腔鼻窦和鼻咽部 PDNEC 的组织形态学与肺的 PDNEC 相似,仅依靠组织学诊断容易出现误诊,利用免疫组织化学标记很重要。常用的神经内分泌标记有 CD56、NSE、CgA、Syn,因肿瘤细胞分化差,免疫组织化学抗体表达不一^[1-3,7,10]。绝大部分肿瘤细胞表达上皮标记物广谱角蛋白 CK,且呈特征性核周圆点状阳性^[11]。Likhacheva 等^[5]认为鼻腔鼻窦 PDNEC 分化差,只要 CK 以及至少一项神经内分泌标记阳性即可诊断,而本组 2 例均表达

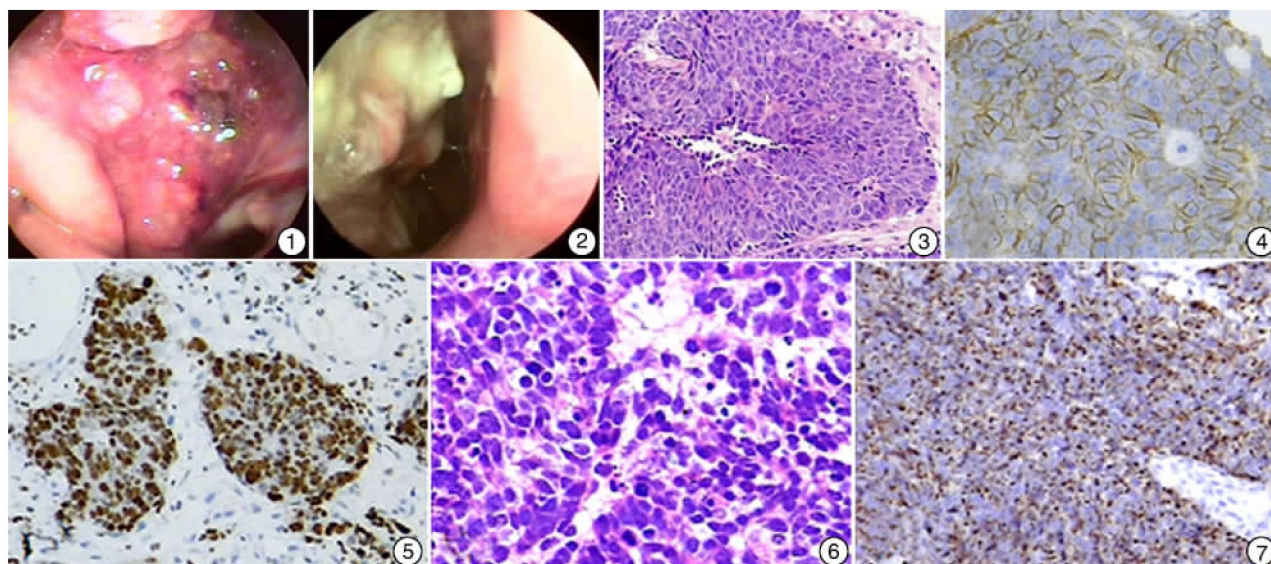


图 1 例 1 患者鼻内镜所示 鼻咽部肿瘤呈结节状生长; 图 2 例 2 患者鼻内镜所示 鼻腔肿瘤呈灰白色; 图 3 例 1 患者病理学检查 肿瘤细胞大,核仁明显,可见菊形团结构(苏木精-伊红染色 ×200); 图 4 例 1 患者病理学检查 肿瘤细胞 CD56 阳性(EnVision 法 ×400); 图 5 例 1 患者病理学检查 肿瘤细胞 Ki-67 呈高增殖指数(EnVision 法 ×200); 图 6 例 2 患者病理学检查 肿瘤细胞小,核染色质浓密,核分裂像多(苏木精-伊红染色 ×400); 图 7 例 2 患者病理学检查 肿瘤细胞 CK 弥漫强阳性,呈核周圆点状(EnVision 法 ×200)。

CK、CD56 及 Syn。PDNEC 通常不表达 CK5/6,而 p63 常呈弥漫或局灶弱阳性^[11-12],本组 2 例均不表达 CK5/6、p63。鼻腔鼻窦和鼻咽部 PDNEC 是否与 EB 病毒相关,目前没有足够的相关研究报道,Perez-Ordenez 等^[1]和 Lee 等^[10]分别报道 6 例鼻腔鼻窦及 1 例鼻咽部的小细胞癌神经内分泌型,但均不表达 EBV-RNA。本组例 1 患者 EBER 呈阳性表达,而例 2 则呈阴性。

3.3 鉴别诊断

鼻腔鼻窦和鼻咽部 PDNEC 与其他小圆细胞恶性肿瘤有不同的治疗方式和预后,病理诊断时需予以鉴别^[13]:①嗅神经母细胞瘤:肿瘤有明显的纤维血管性间质及小叶状结构,可见 Homer-Wright 型假菊形团或 Flexner-Wintersteiner 型真菊形团性;肿瘤细胞神经内分泌标记物阳性,但 CK 通常呈阴性,而 PDNEC 表达 CK。②非角化型鳞状细胞癌:肿瘤细胞呈卵圆形、梭形或多边形,形成明显的癌巢;肿瘤细胞神经内分泌标记物呈阴性,CK5/6 及 p63 弥漫性强阳性,与 EB 病毒相关,EBER 通常呈阳性表达。③恶性黑色素瘤:肿瘤组织结构及瘤细胞形态变异大,可见上皮样细胞、梭形细胞、透明细胞、浆细胞样细胞、痣样细胞和多核瘤巨细胞,核大、圆形或卵圆形,有嗜酸性核仁,瘤细胞呈实体、腺泡状、假乳头状及肉瘤样排列,可见黑色素形成;免疫组织化学标记物 Vimentin、S-100、melan-A、HMB45 阳性表达,而上皮标记 CK 呈阴性。④淋巴瘤:发生于鼻部的淋巴瘤主要有 NK/T 细胞淋巴瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。NK/T 淋巴瘤:瘤细胞呈异型性明显的淋巴样细胞浸润性生长,可见凝固性坏死和炎症性背景;免疫组织化学标记 CD2、CD56、CD3ε、CD45RO、GrB、TIA-1 阳性表达。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤:瘤细胞相对较大,呈弥漫性生长,B 淋巴细胞标记物阳性。⑤横纹肌肉瘤:肿瘤细胞形态多种多样,重演了横纹肌胚胎发育过程不同阶段的形态特点,并有异型性,呈现星形细胞、圆形细胞、梭形细胞、带状细胞、网球拍状细胞,胞质内可见横纹;免疫组织化学标记物 Desmin、Myogenin、MyoD1 阳性表达。

3.4 治疗和预后

鼻腔鼻窦和鼻咽部 PDNEC 恶性程度高,诊断时多处于进展期或晚期,单纯手术切除效果欠佳。目前多采用综合治疗^[2-4],以手术切除为主,术后加以放化疗。PDNEC 容易发生局部复发及转移,常转移到颈部淋巴结、肝、脑、肺、骨等部位^[1-4,8],而且死亡率高^[2]。本组例 1 患者诊断时发现肝内多发转移,并于 3 个月后死亡;例 2 患者先行手术切除,术后加以放化疗,目前患者情况良好,仍处随访中。

参考文献

- [1] PEREZ-ORDONEZ B, CARUANA S M, HUVOS A G, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses[J]. Hum Pathol, 1998,29:826—832.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 黄石,赵宇,何琳莉,等. 鼻神经内分泌癌 8 例临床分析并文献回顾[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013,27(14):751—753.
- [5] LIKHACHEVA A, ROSENTHAL D I, HANNA E, et al. Sinonasal neuroendocrine carcinoma: impact of differentiation status on response and outcome[J]. Head Neck Oncol, 2011,3:32—32.
- [6] BARNES L, EVESON J W, REICHAART P, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. head and neck tumours[M]. Lyon: IARC Press, 2005:26—27.
- [7] 朱莉,王舒宜,郑斯馨. 耳鼻喉神经内分泌癌 13 例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2002,9(1):12—15.
- [8] ELLOUMI F, FOURATI N, SIALA W, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the nasopharynx: A case report[J]. Cancer Radiother, 2014, 18:208—210.
- [9] XU B, CHETTY R, PEREZ-ORDONEZ B. Neuroendocrine neoplasms of the head and neck: some suggestions for the new WHO classification of head and neck tumors[J]. Head Neck Pathol, 2014,8:24—32.
- [10] LEE L Y, CHANG K P, HSU C L, et al. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the nasopharynx: report of a rare case lacking association with Epstein-Barr virus[J]. Int J Surg Pathol, 2011,19:199—202.
- [11] CHAPMAN-FREDRICKS J, JORDA M, GOMEZ-FERNANDEZ C. A limited immunohistochemical panel helps differentiate small cell epithelial malignancies of the sinonasal cavity and nasopharynx[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2009,17:207—210.
- [12] SERRANO M F, EI-MOFTY S K, GNEPP D R, et al. Utility of high molecular weight cytokeratins, but not p63, in the differential diagnosis of neuroendocrine and basaloid carcinomas of the head and neck[J]. Hum Pathol, 2008, 39:591—598.
- [13] CASIRAGHI O, LEFEVRE M. Undifferentiated malignant round cell tumors of the sinonasal tract and nasopharynx[J]. Ann Pathol, 2009,29:296—312.

(收稿日期:2015-05-02)