

喉非鳞状细胞癌恶性肿瘤的临床特点分析

谢华顺¹ 闫燕¹ 刘仲奇¹ 马芙蓉¹

[摘要] 目的:回顾性分析 15 例喉非鳞状细胞恶性肿瘤的临床特点,探讨该类疾病的诊断及治疗方法。方法:收集 15 例经病理确诊为喉非鳞状细胞恶性肿瘤患者的临床资料,分析其病理学、CT、治疗、随访结果等特点。结果:患者男女比例为 4:1;声门上型占 53.33%(8/15)。15 例患者中,1 例单纯行气管切开术缓解呼吸困难症状,放弃其他治疗;3 例明确诊断后行放疗或化疗;其余患者根据病情行不同方式的手术切除,术后辅助放疗和(或)化疗。随访结果提示,1、3、5 年生生存率分别为 79.4%、57.8%、27.5%,中位生存时间为 42 个月。结论:男性患者易罹患喉非鳞状细胞恶性肿瘤,其中以声门上型多见;其临床特点与喉鳞状细胞癌有差异,容易复发或转移;5 年生生存率不高,预后较差。

[关键词] 喉肿瘤;非鳞状细胞癌;治疗;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.17.009

[中图分类号] R739.6 **[文献标志码]** A

Clinical profile analysis of laryngeal nonsquamous cell malignancies

XIE Huashun YAN Yan LIU Zhongqi MA Furong

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the Third Hospital of Peking University, Beijing, 100191, China)

Corresponding author: YAN Yan, E-mail: wzyyer34@163.com

Abstract Objective: To observe clinical characteristics of 15 cases of laryngeal nonsquamous malignancies. **Method:** The clinical data of 15 patients with laryngeal nonsquamous malignancies were collected. Details about pathology, CT, treatment and follow-up results were carefully taken into account. **Result:** There were more male patients than females while the sex ratio was 4:1. Supraglottic malignancies accounting for 53.33% seemed to be the most common type. In all the 15 patients, 1 patient gave up other treatment except tracheotomy to relieve laryngeal obstruction. Three patients took radiotherapy and chemotherapy. The rest patients underwent surgical procedure after strict endoscopic, radiologic staging. Radiotherapy and (or) chemotherapy were chosen after operation. The follow-up results show that 1 year survival rate was 79.4% and the 3 year survival rate was 57.8%, 5 year survival rate was 27.5% which was not optimistic. **Conclusion:** Being a kind of rare type laryngeal nonsquamous malignancies have difference clinical characteristics with laryngeal squamous cell carcinoma. Laryngeal nonsquamous cell carcinoma have much lower 5 year survival rate and are easier to suffer recurrence and metastasis compared with laryngeal squamous cell carcinoma.

Key words laryngeal neoplasms; nonsquamous cell carcinoma; therapy; prognosis

¹ 北京大学第三医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100191)
通信作者:闫燕, E-mail: wzyyer34@163.com

[8] ZHANG H G, GRIZZLE W E. Exosomes: a novel pathway of local and distant intercellular communication that facilitates the growth and metastasis of neoplastic lesions[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184: 28-41.

[9] 余思, 邓建中, 李志澄, 等. 未成熟树突状细胞-胃癌细胞融合细胞来源的 exosome 诱导特异性抗肿瘤免疫[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(2): 113-116.

[10] 张家模, 吴小候, 张翮, 等. 白细胞介素 2 锚定的 exosomes 的制备及其对膀胱癌细胞的诱导杀伤效应[J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(8): 564-569.

[11] WANG J, ZHOU Y, LU J, et al. Combined detection of serum exosomal miR-21 and HOTAIR as diagnostic and prognostic biomarkers for laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2014, 31: 148-150.

[12] ZHANG Z Y, WANG C X, LI T, et al. Comparison of ultracentrifugation and density gradient separation methods for isolating Tca8113 human tongue cancer cell line-derived exosomes[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8: 1701-1706.

[13] TAYLOR D D, ZACHARIAS W, GERCEL-TAYLOR C. Exosomes isolation for proteomic analyses and RNA profiling[J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 728: 235-246.

[14] 董超, 刘迪, 冯业童, 等. 结直肠癌细胞外泌体的制备及其促单核细胞增殖作用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2013, 39(3): 472-476.

[15] HOOD J L, SCOTT M J, WICKLINE S A. Maximizing exosome colloidal stability following electroporation[J]. *Anal Biochem*, 2014, 448: 41-49.

(收稿日期: 2015-06-07)

喉恶性肿瘤中 95% 以上是鳞状细胞癌^[1]。喉非鳞状细胞癌恶性肿瘤是包含了不同的病理类型的一类疾病。其生物学特征、局部扩散及远地转移等特点与鳞状细胞癌有所不同。因较少见,国内外关于此类疾病报道不多,对其临床特征、诊断及治疗还缺乏充分了解。为增加对本类疾病的认识,以丰富临床诊治经验,现对我科收治的喉部非鳞状细胞癌恶性肿瘤患者的临床和随访资料进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我科 1999-01—2013-12 期间收治的 15 例喉部非鳞状细胞恶性肿瘤患者为研究对象,男 12 例,女 3 例;年龄 42~74 岁,平均(57.47±9.39)岁;发病至就诊时间为 1 个月~4 年。其中 T₁ 期 8 例、T₂ 期 3 例、T₃ 期 3 例;另 1 例为淋巴瘤未分期。9 例以咽喉不适、声嘶为主诉,4 例以咽痛为主诉,2 例伴有进行性呼吸困难。随访时间为 7~156 个月。

1.2 诊治方法

所有患者就诊后行颈部增强 CT、腹部超声等

检查,以了解肿物范围、颈部淋巴结转移及全身转移情况。患者治疗前行肿瘤组织活检以进行诊断。术前病理检查不能确诊者于术中支撑喉镜下取活检、冷冻切片。根据临床检查资料及诊断决定治疗方案。

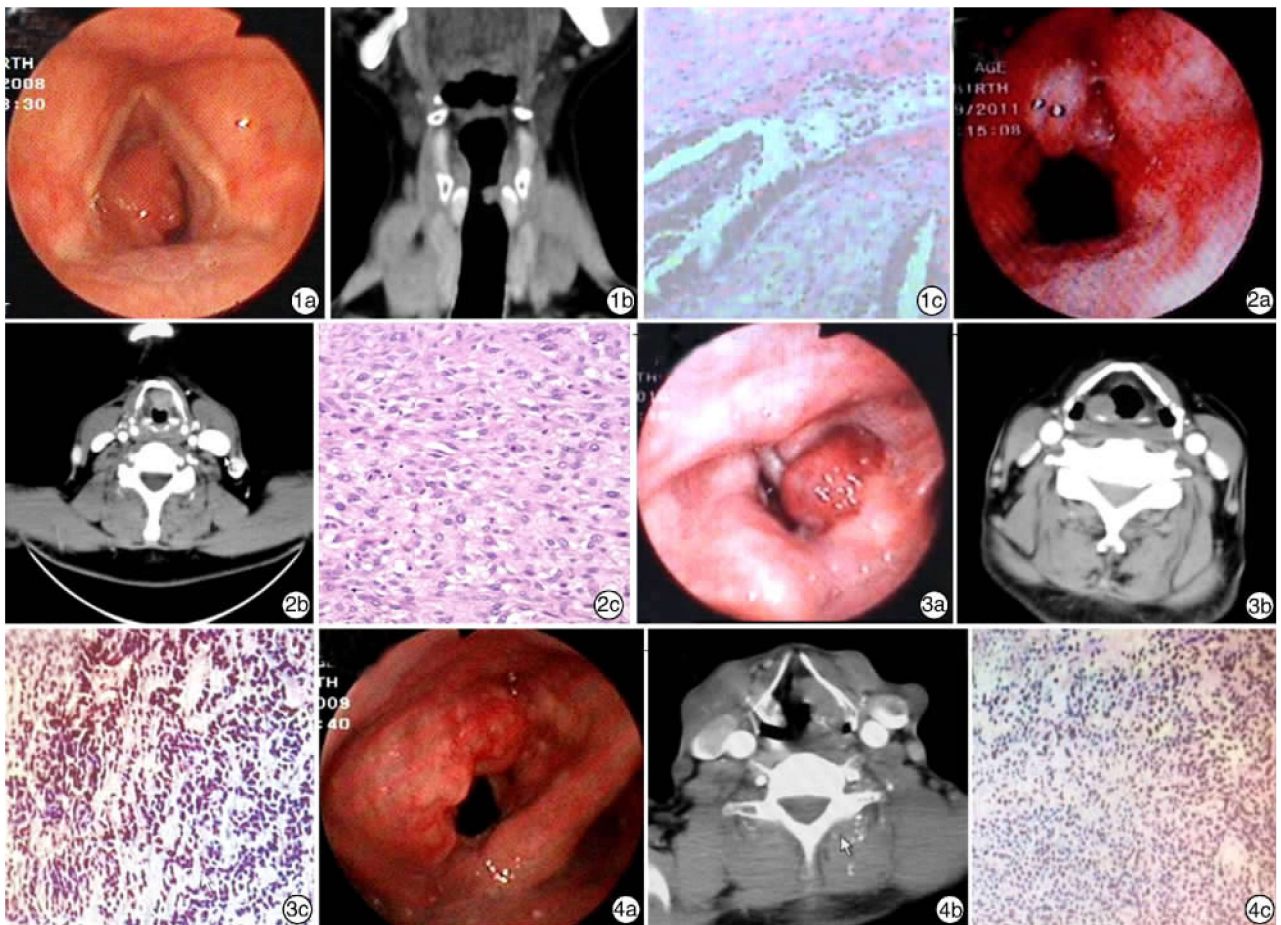
1.3 统计方法

采用 SPSS 18.0 软件进行分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 Kaplan-Meier 法对患者生存率进行生存分析。

2 结果

2.1 形态学及影像学检查结果

15 例患者中,声门型 3 例,声门上型 8 例,声门下型 2 例,跨声门型 2 例;菜花型 4 例,溃疡型 3 例,结节型增生 5 例。其中有表现为孤立、较光滑的肿物;1 例表现为喉部广泛的溃疡,表面覆盖假膜。CT 扫描显示发病部位呈外生性或浸润性生长的软组织肿块,与周围组织界限清或不清,密度不均匀,有些周围骨质破坏,有的可发现颈部的转移淋巴结,增强 CT 可见强化。但也有表现为孤立的肿块,向周围侵犯不明显。见图 1~4。



1a、2a、3a、4a:纤维喉镜检查图片;1b、2b、3b、4b:CT 图片;1c、2c、3c、4c:病理切片。

图 1 左侧声门下肿物,病理为腺癌; 图 2 左室带前部肿物,病理为癌肉瘤; 图 3 右侧杓区肿物,病理为非典型类癌; 图 4 左侧声门上不规则肿物,病理为小细胞癌

2.2 病理学特点

15 例患者中, 2 例腺癌, 2 例未分化小细胞癌, 2 例典型类癌, 1 例非典型类癌, 1 例腺鳞癌, 1 例上皮-肌上皮癌, 2 例癌肉瘤, 1 例恶性神经鞘瘤, 1 例恶性纤维组织细胞瘤, 1 例淋巴瘤, 1 例浆细胞瘤(图 1~4)。大部分患者需行 2 次以上的活检, 最终所有患者均经免疫组织化学染色方法进行确诊。其中 4 例患者术前活检提示为黏膜慢性炎, 1 例患者术前活检为良性肿瘤。1 例患者术前活检为鳞状细胞癌, 术后为典型类癌; 1 例患者术中冷冻病理检查为中分化鳞状细胞癌, 术后为腺鳞癌。

2.3 治疗及随访结果

就诊时 3 例患者有淋巴结转移, 转移率为 20%; 其中单侧淋巴结转移 2 例(1 例类癌、1 例小细胞癌), 双侧淋巴结转移 1 例(为小细胞癌)。3 例患者随访期内出现颈部淋巴结转移, 分别为恶性纤维组织细胞瘤、非典型类癌、腺鳞癌。所有患者就诊时均未发现远处转移, 随访期内 4 例患者发生远处转移, 远处转移率为 26.67%(4/15)。

1 例患者行单纯气管切开术以缓解呼吸困难(病理诊断为小细胞癌, T₃N₂M₀); 2 例患者明确诊断后行放疗、化疗; 1 例淋巴瘤患者行化疗。12 例患者行手术切除, 其中 4 例患者于全身麻醉支撑喉镜下行肿物切除术, 余 8 例患者根据病情行颈外径路手术; 上述患者术后根据病理情况进行放疗(或)化疗。手术切缘及淋巴结清扫范围参考喉鳞状细胞癌。

术后 1 年内死亡 3 例, 1~3 年死亡 3 例, 3~5 年死亡 1 例, 失访 2 例, 生存满 5 年以上 3 例。Kaplan-Meier 生存分析结果: 1、3、5 年生存率分别为 79.4%、57.8%、27.5%; 中位生存时间为 42 个月。

3 典型病例报告

例 1, 男, 66 岁, 病理诊断为低度恶性神经鞘瘤。以“反复声嘶 5 个月, 加重 1 个月”入院。纤维喉镜检查提示左侧声带前、中 1/3 交界处乳头状增生; 未见颈部淋巴结转移及远处转移。全身麻醉下行喉裂开肿物及部分声带切除术, 随访 13 年, 无复发、局部及远处转移。

例 2, 男, 60 岁, 病理诊断为癌肉瘤。以“反复声嘶 4 年, 加重 2 周”入院。纤维喉镜检查见肿物位于左侧室带前部, 直径约 1 cm, 呈菜花样, 左侧声带运动受限。全身麻醉下行声门上部分喉切除术, 术后放疗。术后 1 年局部复发, 行全喉切除及放疗。第 2 次术后随访至今已 49 个月, 无复发、局部及远处转移。

例 3, 男, 72 岁, 病理诊断为腺鳞癌。因渐进性声嘶 6 个月入院。纤维喉镜检查提示肿物位于左侧声带中部, 声带运动正常。未见颈部淋巴结转移及远处转移。行左侧垂直部分喉切除术, 术后 2 个

月发现左侧颈部淋巴结进行性增大。于第 1 次术后 4 个月行环状软骨上喉部分切除术, 双侧择区颈部淋巴结清扫术, 并予以化疗及放疗。第 2 次术后 10 个月发现胸椎骨转移, 予以放疗。患者于第 1 次术后 25 个月去世。

4 讨论

喉非鳞状细胞恶性肿瘤较为少见, 但包括的种类较多。按照组织来源分类, 可分为上皮组织来源、间叶组织来源等。喉恶性肿瘤是多种因素共同作用的结果, 常见的因素包括: 性别、烟酒嗜好、空气污染、病毒感染、职业因素等。本研究中男性患者占 80%。2 例患者有明确的家族恶性肿瘤史, 3 例有可疑致癌物接触史。由此可见, 与鳞状细胞癌一样, 喉非鳞状细胞恶性肿瘤可能与性别、吸烟、饮酒、家族史等因素有关。

4.1 形态学特点

本研究中声门上病变所占比例最高, 为 53.33%, 这与于丹等^[2]的研究结果相符。肿物可表现为菜花型、溃疡浸润型、结节包块型等, 仅从外观形态上难以与鳞状细胞癌类似进行甄别。但的确存在一些病例, 外观表现较光滑, 或肿物体积较大而无明显坏死等恶性肿瘤表现。这可能因为肿瘤来源非鳞状上皮, 于黏膜下侵袭生长, 表面仍然被覆正常的黏膜所致。另外, 其中 1 例淋巴瘤患者表现为广泛黏膜的坏死、溃疡, 提示非典型的多发病变, 要考虑造血系统来源恶性肿瘤的可能。

喉非鳞状细胞恶性肿瘤病理类型多样, 文献报道可见: 小细胞癌、肌上皮癌、腺癌、腺样囊腺癌、恶性混合瘤、恶性神经鞘瘤、软骨肉瘤、纤维肉瘤、恶性淋巴瘤、髓外浆细胞瘤等^[3]。本研究病理学结果显示有以下特点: ①术前组织活检阴性不能排除本病; ②存在术中冷冻病理结果与石蜡病理结果不相符的情况; ③所有患者最终均需通过免疫组织化学研究以明确诊断。这可能是由纤维喉镜下活检存在取材表浅、体积较小的缺点造成。故多次、深层组织活检, 或全身麻醉下术中取大块组织进行检查非常必要, 且建议行免疫组织化学检查以辅助诊断^[2]。

4.2 CT 表现

CT 对于喉恶性肿瘤的诊断和评估非常重要^[4]。可较清楚显示喉、咽喉及周围软组织、血管和淋巴结的情况, 有助于了解肿瘤部位、向周围组织浸润的范围、喉软骨破坏、淋巴结转移等情况, 可作为术前评估病变范围、指导治疗的依据, 也有助于判断肿瘤是否复发。本组研究对象均行喉部 CT 检查, 发现部分喉非鳞状细胞恶性肿瘤的 CT 影像学表现无明显特异性; 但的确有的病例表现为外生型包块, 边缘较光滑, 而周围浸润并不明显; 也有病例表现为黏膜下生长, 不过增强 CT 可有强化, 此

点有助于与良性肿物鉴别。

4.3 治疗及预后

肿瘤本身的性质及治疗方法是影响恶性肿瘤预后的主要 2 大因素。有文献报道喉非鳞状细胞恶性肿瘤预后较好,与鳞状细胞癌相比,肿瘤生长缓慢、转移较迟,或从复发到死亡的时间较长,需长期随访,但出现远处转移者则预后差。分析本组患者发现,远处转移率为 26.67%,略高于刘巍巍等(2003)报道的 22.2%;淋巴结转移率较高,生存率较低,预后较差。

目前认为病理、临床分期,尤其是 N 分期等因素都会影响喉癌的远处转移。本组病例发生远处转移的 4 例患者就诊时均未发现颈部淋巴结转移;分期分别为 T₁ 期 2 例, T₂ 期 1 例, T₃ 期 1 例;病理诊断分别为:恶性纤维组织细胞瘤、腺鳞癌、腺癌、小细胞癌。这 4 例患者生存期均未超过 5 年。的确证实了发生远处转移的患者预后很差,但对于喉非鳞状细胞恶性肿瘤,病理分型似乎是决定其预后的更主要因素;本研究尚不能提示颈部淋巴结转移及 T 分期与远处转移的相关性。

本组病例淋巴结转移率较高、生存率较低,可能有以下原因:前述文献中声门型占 60%,而本研究中声门上型所占比例较高,为 53.33%,声门型仅占 20%。众所周知,由于喉的胚胎发育解剖特点,声门上型肿瘤更容易发生颈部淋巴结转移。本组病例中声门上型所占比例较高可能是预后较差的一个原因。另外,本研究对象中涎腺来源的肿瘤所占比例较文献报道较低,这也可能是本研究患者淋巴结转移、远处转移率较高、预后较差与文献报道不大符合的原因。

目前关于喉非鳞状细胞恶性肿瘤的治疗有一定争议。由于喉非鳞状细胞恶性肿瘤病理类型的多样性,治疗方法需根据肿瘤的病理类型、肿物的体积、累及范围、是否有淋巴结转移等详细评估而定^[1]。手术切除应该是首选主要的治疗方法。本研究对象中手术范围参照鳞状细胞癌,并未着意扩

大切除。有学者认为喉非鳞状细胞恶性肿瘤具有沿血管神经及组织间隙浸润性生长的特点,无明显包膜,侵袭较广。关于手术安全界缘范围虽无专门研究,但建议扩大切除,术后辅以放疗^[5]。此外,造血系统来源的恶性肿瘤可首先化疗、放疗;而病理结果提示为低分化的恶性肿瘤建议放疗、化疗或放疗^[6]。

由于喉非鳞状细胞恶性肿瘤发病率较低,本研究报道的病例数量有限。可以观察到,该病临床表现与鳞状细胞癌有一定差异:声门上型较多见;颈部淋巴结转移及远地转移并不少见;生存率低、预后不十分乐观。增强 CT 检查及多次的病理活检有助于诊断。因其病理类型多样,需结合病理特点及临床特点制定个性化的治疗方案,建议扩大切除。

参考文献

- [1] MARIONI G, MARCHESE-RAGONA R, CARTEI G, et al. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2006, 32:504-515.
- [2] 于丹,金春顺,赵黎明,等.喉非鳞状细胞癌的临床病理学特征[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2007, 14(8): 471-474.
- [3] MARIONI G, STAFFIERI C, MARINO F, et al. Leiomyosarcoma of the larynx. Critical analysis of the diagnostic role played by immunohistochemistry[J]. *Am J Otolaryngol*, 2005, 26:201-206.
- [4] LI A Y, LIANG H, LI W, et al. Spectral CT imaging of laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma: evaluation of image quality and status of lymph nodes[J]. *PLoS One*, 2013, 30:8-12.
- [5] 向远波,杨蓓蓓. 10 例喉非鳞状细胞癌的临床特征分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2006, 20(24): 1144-1145.
- [6] SONE M, UCHIDA I, TOMINAGA M, et al. Small cell carcinoma of the larynx treated with irinotecan and cisplatin[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2006, 33:223-225.

(收稿日期:2015-06-29)