

喉神经内分泌癌的临床研究*

陈乐¹ 张明¹ 李采¹ 陶磊¹ 王纾宜² 周梁¹

[摘要] 目的:探讨喉神经内分泌癌的临床表现、诊断、治疗及预后。方法:回顾性分析病理确诊为喉神经内分泌癌的 26 例患者的临床资料,典型类癌 1 例,不典型类癌 15 例,神经内分泌型小细胞癌 9 例,混合性神经内分泌型小细胞癌 1 例。12 例行全喉切除术,2 例行喉环状软骨上部分切除环舌骨固定术,4 例行喉水平部分切除术,5 例行喉垂直部分切除术,1 例行经口 CO₂ 激光喉显微手术,2 例单纯接受放/化疗。结果:3 年、5 年总体生存率分别为 76.9% 和 69.2%。结论:喉神经内分泌癌临床罕见,临床表现无特异性,其中不典型类癌最常见,病变以声门上区多见,各病理亚型的生物学行为、治疗及预后差别较大,确诊需全面的免疫组织化学检测。

[关键词] 喉肿瘤;神经内分泌癌;外科手术;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.23.004

[中图分类号] R739.65 [文献标志码] A

Clinical analysis of neuroendocrine carcinoma of the larynx

CHEN Le¹ ZHANG Ming¹ LI Cai¹ TAO Lei¹ WANG Shuyi² ZHOU Liang¹

(¹Department of Otorhinolaryngology; Eye Ear Nose and Throat Hospital of Fudan University, Shanghai, 200031, China; ²Department of Pathology, Eye Ear Nose and Throat Hospital of Fudan University)

Corresponding author: ZHANG Ming, E-mail: zmzlm@163.com

Abstract Objective: To evaluate the clinical manifestation, therapy and prognosis of neuroendocrine carcinoma of the larynx. **Method:** Twenty-six cases with neuroendocrine carcinoma of the larynx were analyzed retrospectively. Four pathological types were found in our series: typical carcinoid (1/26), atypical carcinoid (15/26), small cell carcinoma, neuroendocrine type (9/26) and combined small cell carcinoma, neuroendocrine type (1/26). In this series, 12 cases were received total laryngectomy, 2 cases supracricoid partial laryngectomy-cricohyoidopexy (SCPL-CHP), 4 cases horizontal partial laryngectomy, 5 cases vertical partial laryngectomy, 1 case transoral CO₂ laser microsurgery, and 2 cases radiotherapy and/or chemotherapy. **Result:** Three-year and five-year overall survival rates were 76.9% and 69.2% respectively. **Conclusion:** The neuroendocrine carcinoma of the larynx was rare, which was more common in the supraglottis. Atypical carcinoid was the most common pathological type. Compared to SCC, the clinical feature of neuroendocrine carcinoma of the larynx was non-specific. The clinical behavior, treatment, and prognosis were correlative to the tumor pathological. The diagnosis depended on comprehensive immunohistochemistry examination.

Key words laryngeal neoplasms; neuroendocrine carcinoma; surgical procedures, operative; prognosis

原发性喉神经内分泌癌临床罕见,占有喉部肿瘤的比例不足 1%,但其发病率在非鳞状细胞喉癌中居于首位,常见于声门上区^[1-2]。喉神经内分泌癌是一组由不同病理亚型组成的恶性肿瘤,不同亚型的形态学、生物学行为、治疗及预后差异较大。现将我院收治的 26 例病理确诊为喉神经内分泌癌患者的临床表现、治疗方案、预后报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2003-01—2014-12 于我院诊治的

26 例喉神经内分泌癌患者的临床资料。其中男 22 例,女 4 例;年龄 35~74 岁,中位年龄 57 岁。本组典型类癌 1 例,不典型类癌 15 例,神经内分泌型小细胞癌 9 例,混合性神经内分泌型小细胞癌 1 例;声门上型 18 例(69.2%),声门型 6 例(23.1%),声门下型 2 例(7.7%);根据 AJCC(第 7 版)T1、T2、T3、T4 期分别为 4、11、10、1 例;I、II、III、IV 期分别为 4、9、8、5 例。主要临床表现:声嘶 16 例、咽痛 6 例、咽部异物感 3 例、进食梗阻感 1 例。喉镜下多表现为实性肿块或息肉样外观(图 1)。病程为 1~24 个月,中位病程为 7.5 个月。22 例男性患者中,17 例吸烟史>20 年,且>10 支/d;4 例女性患者均不吸烟。8 例有颈淋巴结转移的患者中,7 例单侧,1 例双侧。首诊时均未发现远处器官转移。

1.2 方法

26 例患者中,2 例治疗前因呼吸困难行气管切

* 基金项目:上海市自然科学基金项目(No:17ZR1404700);上海市浦东新区卫生局卫生(计生)科技项目(No:PW2016D-11);上海市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(No:SHDC12015114)

¹ 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科(上海,200031)

² 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院病理科

通信作者:张明, E-mail: zmzlm@163.com

开术。12 例行全喉切除术、2 例行喉环状软骨上部分切除环舌骨固定术、4 例行喉水平部分切除术、5 例行喉垂直部分切除术、1 例行经口 CO₂ 激光喉显微手术、2 例单纯接受放/化疗。

2 结果

2.1 术后病理

26 例患者经苏木精-伊红染色和免疫组织化学确诊为喉神经内分泌癌,不典型类癌多见,占 57.7%。肿瘤光镜下以巢状结构为主,可弥漫分布或呈腺泡状结构,细胞体积较大,形态多样,胞质嗜酸性或淡染,胞核大小不一,可见核分裂(图 2a)。免疫组织化学示神经内分泌肿瘤标记物突触素(synaptophysin, Syn)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、嗜铬素 A(Chromogranin A, CgA)阳性(图 2b~d)。

2.2 随访结果

26 例患者均随访 4~166 个月,中位随访时间为 24 个月。至随访结束,26 例患者中,6 例健在,9 例因肿瘤复发死亡,11 例失访。经 Kaplan-Meier 法分析,本组患者 3、5 年总体生存率分别为 76.9%、69.2%(图 3)。

3 讨论

喉神经内分泌癌好发于 50~80 岁有长期吸烟史的中老年男性^[3-4],或与吸烟导致的 p53 基因突变有关^[5]。因各病理亚型的治疗方法 & 预后差别较大,正确的组织学分类对治疗和判断预后具有指导意义。

WHO 将喉神经内分泌癌分为 4 类:典型类癌(typical carcinoid);不典型类癌(atypical carcinoid);小细胞癌,神经内分泌型(small cell carcinoma, neuroendocrine type);混合性小细胞癌,非小细胞癌神经内分泌型(combined small cell carcinoma, neuroendocrine type with non-small cell carcinoma)^[6]。典型类癌临床罕见,病情进展缓慢,肉眼观多为息肉样或结节样肿块,表面光滑,无溃疡或坏死,颈部淋巴结转移率低。不典型类癌最常见,多为黏膜下病变,其肉眼观与典型类癌相似,肿块表面伴或不伴溃疡。有学者报道,43% 的患者有颈部淋巴结转移,44% 有

远处转移。小细胞癌发病率位于喉部神经内分泌肿瘤的第 2 位,有文献报道 1042 例头颈部小细胞癌,喉部比例最高,占 35%^[7]。其肉眼观表面粗糙,多伴溃疡,副肿瘤综合征罕见^[8]。多数患者发病时即有颈部淋巴结转移,早期即侵犯周围组织并远处转移,早期远处转移率约 50%。本组 9 例小细胞癌中,4 例就诊时伴颈部淋巴结转移。

喉神经内分泌癌确诊依靠免疫组织化学,各病理亚型的鉴别诊断主要依靠光镜。常用的免疫组化标记物有细胞角蛋白(cytokeratin)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen)、上皮细胞膜抗原(epithelial cell membrane antigen)等上皮源性标记物,以及 NSE、CgA 和 Syn 等神经内分泌肿瘤共有标记物。光镜下类癌细胞分化好,形态均一,无核分裂像或核分裂像极少,排列规则,具有明显的器官样结构,无坏死。不典型类癌细胞分化亦较好,形态多样,可见核分裂、坏死,血管淋巴管浸润,可见器官样结构。小细胞神经内分泌癌细胞分化差,胞核深染无核仁,常见核分裂、坏死、凋亡及血管淋巴管神经周围浸润。不同病理亚型的治疗及预后差异较大,故活检时明确诊断临床意义重大。

CT 和 MRI 检查可较好地显示病变范围,为准确地划分临床分期、制定治疗方案、确定活检位置及深度提供依据。PET-CT 检查对于临床上难于发现的隐匿病灶和微小转移病灶的评估具有重要意义^[9]。

喉神经内分泌癌多采用手术切除联合放化疗的综合治疗,不同病理类型的具体治疗方案不同。典型类癌对放化疗不敏感,以手术局部切除为主,一般不需颈淋巴结清扫术;不典型类癌对放化疗不敏感,多在扩大切除肿瘤的基础上行颈淋巴结清扫术,即使颈部淋巴结阴性患者,也应考虑行选择性颈清术,有文献报道不典型类癌未行颈淋巴结清扫术,区域复发率可高达 30%^[10];小细胞神经内分泌癌的恶性程度高,多在原发灶发现时即伴有颈部淋巴结转移或远处转移,应视为系统性疾病^[10],治疗以放化疗为主,其治疗方案与小细胞肺癌基本相同^[11-12]。

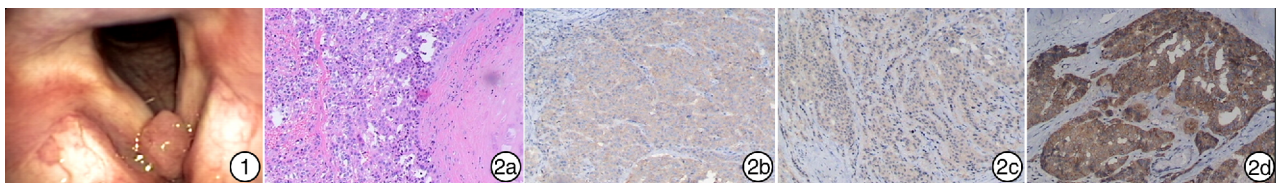


图 1 喉不典型类癌 喉镜下见前连合处表面光滑息肉样肿块; 图 2 喉不典型类癌 2a:苏木精-伊红染色×100; 2b:Syn×100;2c:NSE×100;2d:CgA×100;

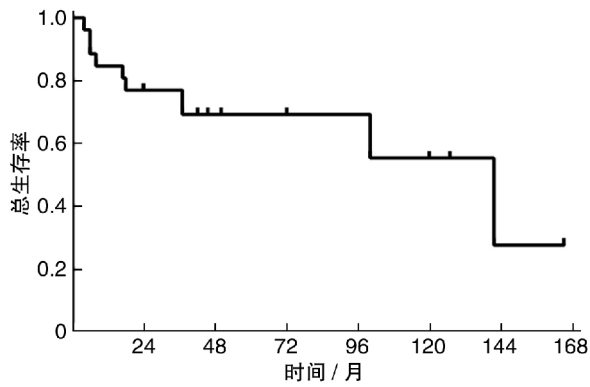


图 3 26 例喉神经内分泌癌患者总体生存曲线

典型类癌的预后好;不典型类癌属侵袭性肿瘤,预后较典型类癌差,5 年及 10 年生存率分别为 48% 和 30%;小细胞神经内分泌癌的恶性度最高,预后最差,易早期远处转移。有文献报道 73% 的喉小细胞神经内分泌癌患者死于远处转移,2 年及 5 年生存率仅 16% 及 5%。有报道 14 例喉神经内分泌癌患者的平均生存时间为 112.5 个月^[13],本组患者的平均生存时间为 141.6 个月。

综上,喉神经内分泌癌临床少见,其中不典型类癌最常见,早期症状无特异性,但预后较喉鳞状细胞癌差,且易早期远处转移。喉神经内分泌癌不同病理类型的具体治疗方案和预后不同,典型类癌及不典型类癌对放化疗不敏感,以手术切除为主,且不典型类癌多需选择性颈淋巴结清扫术,小细胞神经内分泌癌应视为系统性疾病,以放化疗为主。

参考文献

- [1] ANGOURIDAKIS N, GOUDAKOS J, KARAYANNOPOULOU G, et al. Primary neuroendocrine neoplasms of the larynx. A series of 4 cases reported and a review of the literature[J]. *Head Neck*, 2013, 35: E187-193.
- [2] CARIC T, BILIC M, BILIC L K, et al. Neuroendocrine tumors of larynx—two case reports and literature review[J]. *Coll Antropol*, 2012, 36:173-178.
- [3] 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.
- [4] FERLITO A, SILVER C E, BRADFORD C R, et al. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: an overview[J]. *Head Neck*, 2009, 31:1634-1646.
- [5] GIORDANO G, CORCIONE L, GIORDANO D, et al. Primary moderately differentiated neuroendocrine carcinoma (atypical carcinoid) of the larynx: A case report with immunohistochemical and molecular study[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2009, 36:228-231.
- [6] THOMPSON L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours[J]. *Ear Nose Throat J*, 2006, 85:74-74.
- [7] POINTER K B, KO H C, BROWER J V, et al. Small cell carcinoma of the head and neck: An analysis of the National Cancer Database[J]. *Oral Oncol*, 2017, 69:92-98.
- [8] FERLITO A, RINALDO A, BISHOP J A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with laryngeal neuroendocrine carcinomas: clinical manifestations and prognostic significance[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273:533-536.
- [9] YING H F, BAO Y Y, ZHOU S H, et al. Submucosal small-cell neuroendocrine carcinoma of the larynx detected using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: A case report and review of the literature[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8:1065-1069.
- [10] VAN DER LAAN T P, PLAAT B E, VAN DER LAAN B F, et al. Clinical recommendations on the treatment of neuroendocrine carcinoma of the larynx: A meta-analysis of 436 reported cases[J]. *Head Neck*, 2015, 37:707-715.
- [11] DE FELICE F, LEI M, GUERRERO URBANO T. Controversies in small cell carcinoma of the head and neck: Prophylactic cranial irradiation (PCI) after primary complete initial remission[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41:725-728.
- [12] FERLITO A, RINALDO A. Primary and secondary small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: a review[J]. *Head Neck*, 2008, 30:518-524.
- [13] ZHU Y, GAO L, MENG Y, et al. Laryngeal Neuroendocrine Carcinomas: A Retrospective Study of 14 Cases[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:832194.

(收稿日期:2017-08-21)