

# 扁桃体原发神经内分泌癌 1 例

曾汶<sup>1</sup> 田克强<sup>1</sup> 潘宜云<sup>1</sup> 罗克勃<sup>1</sup> 谢鋈晖<sup>1</sup> 张相民<sup>1</sup>

[关键词] 神经内分泌癌;小细胞癌;扁桃体;免疫组织化学

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.17.015

[中图分类号] R739.6 [文献标志码] D

## Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the tonsil: a case report

**Summary** Neuroendocrine carcinoma(NEC) of the tonsil is extremely rare that exhibits highly malignant and poorly prognosis. Only a few of case reports and the optimal treatment is still uncertain. Here, the current study presents a case of 60-year-old male with neck mass rapidly growing for four months. It was diagnosed a primary tonsil neuroendocrine carcinoma. And he was treated by one cycle of cisplatin and etoposide. It had no effect and the tumor was rapidly progressed. With review of the literatures, the nomenclature, clinicopathological characteristics and treatment modalities of this rare tumor are discussed.

**Key words** neuroendocrine carcinoma; small cell carcinoma; tonsil; immunohistochemistry

### 1 病例报告

患者,男,60岁,2017年3月初无明显诱因发现右颈部肿物,约“板栗”大小,无耳鸣、鼻塞、鼻出血、流涕、声嘶等不适,当时未予重视,2017年4月初肿物增大,伴咳嗽、咳痰及吞咽不适,于当地医院就诊,予抗感染等对症治疗,疗效不佳,肿物呈进行性增大,于2017年7月入我院。体检:一般情况可,贫血貌,张口正常,上下门齿距6cm,悬雍垂居中,右侧扁桃体见菜花样肿物,约3.0cm×2.0cm,向前突出咽腭弓,未超过悬雍垂。右颈Ⅱ、Ⅲ区触及多个肿大淋巴结,2.0~5.0cm不等,质韧,无触压痛,可推动。间接鼻咽喉镜见肿物向上侵及鼻腔、向下侵犯喉咽,声门开闭可,声带活动对称。肿瘤标记物检测结果显示:甲胎蛋白 $8.8 \times 10^4$  ng/ml(0~25 ng/ml)、CA199 125 kU/L(0~35 kU/L)、神经元特异性烯醇化酶 22.37 ng/ml(0~1.25 ng/ml)。口咽增强CT示右侧扁桃体增大,境界不清,最大截面2.6cm×3.0cm,呈不均匀环形强化,中央呈略低密度,内见少许透亮气体影子;右颈Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ区多发强化结节影,部分融合,大者位于右颈Ⅱ区,约2.3cm×3.4cm大小。右肺上叶后纵隔旁见一团块状组织肿物影,呈分叶状,轻度均匀强化,大小约3.2cm×4.3cm,累及临近纵隔胸膜(图1)。扁桃体活检病理:显微镜下见黏膜下癌组织呈片巢状浸润生长,瘤细胞伴一定程度的异形性,核多形,染色质增多,核仁清楚并见核分裂象;局部可见围绕血管生长,边缘见大片炎性坏死物。免疫组织化学检测:CK(弱+),CK5/6(-),

p63(-),CK7(-),CD56(-),Syn(+),TTF-1(部分+),LCA(-),S100(-),VIM(+),CD34(灶性+),HMB(-),Ki-67(82%+);见图2。病理诊断为:扁桃体神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)。

经我院多学科会诊,诊断为:扁桃体恶性肿瘤(NEC,G3T2N2bM1 IV期);其他诊断:颈部淋巴结继发恶性肿瘤;纵隔淋巴结继发恶性肿瘤。行“EP(依托泊苷 60 mg/m<sup>2</sup>/d 静脉滴注 d1-d5,顺铂 25 mg/m<sup>2</sup>/静脉滴注 d1-d3)”方案治疗。化疗2周后患者吞咽困难加重,反应迟钝、言语不清。复查口咽增强CT示:右侧扁桃体(38 mm×50 mm)、右颈多发肿大淋巴结(38 mm×40 mm,图3)及后纵隔淋巴结(54 mm×63 mm)较上次均明显增大,纵隔及肺门淋巴结肿大,右肾上腺轻度强化软化灶,大小约27 mm×38 mm。化疗效果不佳,病情进展迅速,营养差、严重贫血,患者返院行姑息维持性治疗,2017年9月初患者出现喘憋加重、呼吸困难,拒绝行气管切开治疗,2017年9月21日死亡。

### 2 讨论

扁桃体是口咽癌发生的常见部位,其病理类型包括鳞状细胞癌、腺癌、淋巴瘤、黑色素瘤和肉瘤<sup>[1]</sup>。NEC是具有神经分泌功能的恶性上皮性肿瘤,发病率仅占全身恶性肿瘤的1%左右,常见于胃肠道、肺<sup>[2]</sup>。头颈各部位原发NEC发生率低,其中喉是相对常见部位,其次为鼻腔、鼻窦、甲状腺、气管等<sup>[3]</sup>。而原发于扁桃体的NEC则更为罕见。在1972年由Koss等首次报道1例扁桃体原发NEC<sup>[4]</sup>,近年来鲜有报道,扁桃体原发NEC预后差,长期生存率低,目前其治疗策略尚不明确。

<sup>1</sup>赣州市肿瘤医院头颈外科(江西赣州,341000)  
通信作者:张相民,E-mail: xzmzhang019@126.com

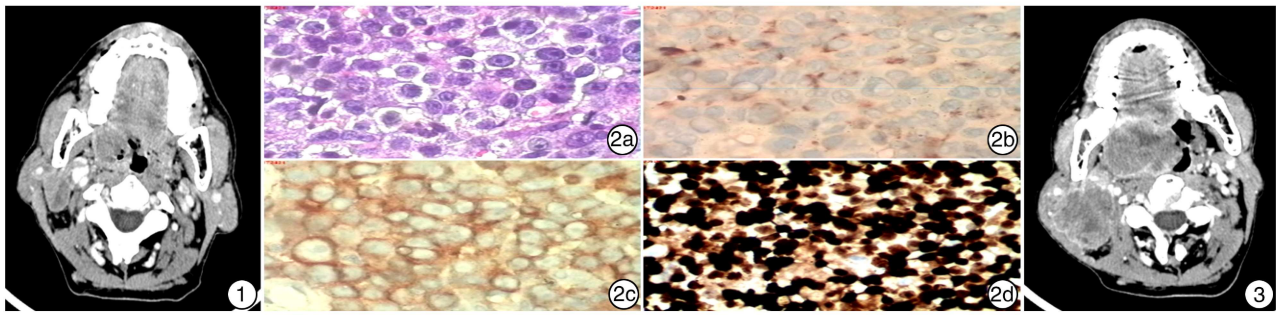


图 1 治疗前 CT 检查图片 可见右侧扁桃体增大,右颈 II、III、IV 区多发强化结节; 图 2 右侧扁桃体病理结果及免疫组织化学检测结果 2a:苏木精-伊红染色  $\times 400$ ;2b: CK(+);2c: Syn(+);2d: Ki-67(82%+); 图 3 复查 CT 可见右侧扁桃体及右颈淋巴明显增大

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumor, NET) 是一类起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的一种异质性肿瘤,具有复杂的组织形态学、组织来源及临床表现。头颈部 NET 发生率低, Nakahira 等<sup>[5]</sup>首次报道喉神经内分泌癌; 随后相继在鼻腔、颈段气管及扁桃体上均有少数报道<sup>[6-8]</sup>。2015 年 NCCN 将其分为: 高分化、低级别的 NET(G1); 高分化、中间级别 NET(G2); 低分化、高级别的 NET(G3)。WHO 认为,“核分裂象计数和 Ki-67 增殖指数”与疾病侵袭性和不良预后呈正相关<sup>[9]</sup>, 因此需纳入组织学分类指标, 其中 G1(核分裂象  $< 2$  个/10HPF, Ki-67  $< 3\%$ ), G2(2 个/10HPF  $<$  核分裂象  $< 20$  个/10HPF,  $3\% < \text{Ki-67} < 20\%$ ), G3(核分裂象  $> 20$  个/10HPF, Ki-67  $> 20\%$ )。

NET 的诊断主要通过 CT 或 MRI 评估原发灶及转移情况, 电镜检测细胞内神经内分泌颗粒具有决定性意义, 以及免疫组织化学检测 CK、CGA 和 Syn 等, 其中 Syn 及 CGA 对 NET 具有高度特异性, 结合血清中 NSE 等肿瘤标记物的表达, 共同评估及诊断<sup>[10]</sup>。在本病例中, 结合影像学检查和体检结果, 右侧扁桃体肿瘤孤立单发并同侧颈深上组淋巴结转移, 远处右肺门、纵隔淋巴结及肾上腺转移; 此外, 双侧肺叶及胃、肝均未见明显癌灶, 且转移性扁桃体少见<sup>[11-12]</sup>; 病理及免疫组织化学结果提示 Syn 阳性, LCA 与 S-100 阴性, 确诊为 NET, 排除副神经节瘤和恶性淋巴瘤。NET 预后与肿瘤大小、浸润程度、组织类型、分化程度、核分裂象、Ki-67 增殖指数及远处转移相关<sup>[13]</sup>。扁桃体 NEC 的形成需要 5~7 年, 且男性高于女性 (2:1), 罕见伴有类癌综合征, 初诊以颈部无痛性包块常见<sup>[14]</sup>, 病理类型以小细胞癌为主, 具有广泛的局部浸润, 及易出现区域性淋巴结转移或弥散的全身转移。在头颈部 NEC 中, 扁桃体 NEC 病理类型分化、预后最差, 生存期仅 0.3~2.5 年, 中位生存期 18 个月, 其中 66.7% 发生复发及远处转移<sup>[15-16]</sup>。

由于发生于头颈部的 NEC 较少, 而无论是原发还是转移于扁桃体的 NEC 更罕见, 国内外文献报道扁桃体转移癌不超过 100 例。迄今尚无标准的治疗方案, 其主要治疗方式根据分化程度决定, 扁桃体 NEC 多以低分化小细胞癌为主, 目前多以参考小细胞肺癌治疗方案为主。对可切除的低分化(小细胞)肿瘤, 建议手术加化疗±放疗, 或者可考虑行根治性放化疗。对不可切除的区域局限性肿瘤, 推荐作放疗联合化疗。如果已经发生远处转移, 建议单行化疗。化疗方案以铂类为基础, 最常用方案为“顺铂(卡铂)加依托泊苷”。回顾性研究指出较高水平的 Ki-67(55%+)对铂类为基础的化疗最为敏感, 而 Ki-67 值居中间水平者(20%~55%)对铂类(依托泊苷)的反应稍差, 化疗方案选择需谨慎<sup>[16-17]</sup>。此外, 如果生长抑素受体显像结果阳性, 则可考虑使用生长抑素类似物(奥兰肽或兰瑞肽)等药物治疗, CLARINET 研究中, 兰瑞肽组无进展生存期得到改善(无进展生存期未达到 18 个月; HR 0.47; 95% CI 0.30~0.73;  $P = 0.001$ )<sup>[18]</sup>。多中心研究 RADIANT-3 表明靶向药物舒尼替尼和依维莫司对进展期的 NEC 有效, 可显著延长无进展生存期, 但无益于改善总生存时间<sup>[19]</sup>。

总之, 尽管扁桃体原发 NEC 发病率很低, 但其预后差及生存期短, 目前仍无标准的治疗方案, 需更多病例进行分析研究, 为扁桃体 NEC 的治疗提供新的、健全的治疗策略。

#### 参考文献

- [1] OSAZUWA-PETERS N, SIMPSON M C, MASSA S T, et al. 40-year incidence trends for oropharyngeal squamous cell carcinoma in the United States[J]. Oral Oncol, 2017, 74: 90-97.
- [2] RIGHI L, GATTI G, VOLANTE M, et al. Lung neuroendocrine tumors: pathological characteristics [J]. J Thorac Dis, 2017, 9: S1442-s1447.
- [3] SIPOS B. Neuroendocrine neoplasms of the auditory,

- olfactory, and visual sensory organs[J]. *Der Pathol*, 2018,39:255-263.
- [4] YUAN Y, ZOU Q F, HU X Y, et al. Tonsil neuroendocrine carcinoma concurrent with hepatocellular carcinoma: a case report[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8: 1035-1036.
- [5] NAKAHIRA M, KUBA K, MATSUMURA S, et al. Primary small cell carcinoma of the hypopharynx: a report of two cases and review of nine additional cases [J]. *Case Report Otolaryngol*, 2017, 2017: 8143145-8143145.
- [6] FAISAL M, HAIDER I, ADEEL M, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of nose and paranasal sinuses: the shaukat khanum memorial cancer hospital experience and review of literature[J]. *J Pak Med Assoc*, 2018, 68: 133-136.
- [7] 徐建慧, 叶飞, 陈嵘, 等. 鼻腔鼻窦小细胞神经内分泌癌 2 例[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(7): 579-580.
- [8] GALE N, POLJAK M, ZIDAR N. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: What is new in the 2017 WHO blue book for tumours of the hypopharynx, larynx, trachea and parapharyngeal space [J]. *Head Neck Pathol*, 2017, 11: 23-32.
- [9] SCOAZEC J Y, COUVELARD A, TENPATH R. Classification of pancreatic neuroendocrine tumours: Changes made in the 2017 WHO classification of tumours of endocrine organs and perspectives for the future[J]. *Ann Pathol*, 2017, 24: 179-181.
- [10] LEWIS J S, CHERNOCK R D, BISHOP J A. Squamous and neuroendocrine specific immunohistochemical markers in head and neck squamous cell carcinoma: a tissue microarray study[J]. *Head Neck Pathol*, 2017, 13: 1-9.
- [11] 林海容, 徐澍, 龚正鹏. 耳鼻咽喉神经内分泌癌临床分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(10): 828-831.
- [12] 赵春丽, 路承, 张奥博, 等. 扁桃体原发神经内分泌癌 2 例[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(23): 1904-1906.
- [13] 林晓琳, 许琦, 刘泽兵, 等. 胃神经内分泌癌临床病理特征及预后相关因素 [J]. *肿瘤*, 2017, 37(10): 1079-1085.
- [14] SEHGAL I S, KAUR H, DHOORIA S, et al. Extrapulmonary small cell carcinoma of lymph node: Pooled analysis of all reported cases[J]. *World J Clin Oncol*, 2016, 7: 308-310.
- [15] MISAWA K, KAWASAKI H, MATSUO R, et al. Human papillomavirus-associated small cell carcinoma/neuroendocrine carcinoma of the oropharynx: a report of two cases [J]. *Springerplus*, 2016, 5: 1847-1849.
- [16] BLES L A, KRONES E, POLLHEIMER M J, et al. Downgrading of a G3 neuroendocrine tumor to a G2 Tumor: can first-line cytotoxic chemotherapy change the tumor biology [J]? *Oncology*, 2017, 10: 1121-1126.
- [17] RINKE A, GRESS T M. Neuroendocrine cancer, therapeutic strategies in G3 cancers [J]. *Digestion*, 2017, 95: 109-114.
- [18] BERG K. Medical therapy of gastrointestinal neuroendocrine tumors [J]. *Visc Med*, 2017, 12: 352-356.
- [19] FAIVRE S, NICCOLI P, CASTELLANO D, et al. sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase iii randomized study [J]. *Ann Oncol*, 2016, 28: 561-567.

(收稿日期: 2018-02-23)