

31例鼻腔鼻窦神经内分泌癌临床分析*

彭金林¹ 李笑秋² 刘柱³ 崔哲卿¹ 金红军¹

[摘要] 目的:探讨鼻腔鼻窦神经内分泌癌(SNEC)的临床特点及影响预后的因素。方法:回顾性分析31例确诊为SNEC患者的临床资料。31例患者中,单纯手术切除3例,手术+放疗4例,手术+化疗4例,手术+放疗+化疗10例,未行手术单纯放疗10例。随访8~64个月。结果:至随访结束,2例患者失访,17例死亡,12例存活,8例复发,5年总生存率36.4%,高TNM分期、淋巴结转移、颅底浸润以及Ki-67 \geq 55%是其预后不良因素。结论:SNEC是一种罕见的侵袭性肿瘤,预后差、局部复发率高、有转移倾向,且起病隐匿,手术联合放疗的综合治疗仍是最佳的治疗方式。

[关键词] 神经内分泌癌;鼻肿瘤;预后

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.01.007

[中图分类号] R739.62 **[文献标志码]** A

Clinical analysis of 31 patients with sinonasal neuroendocrine carcinoma

PENG Jinlin¹ LI Xiaoqiu² LIU Zhu³ CUI Zheqing¹ JIN Hongjun¹

(¹Department of Rhinology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China; ²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Zhengzhou People's Hospital; ³Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Zhengzhou Central Hospital)

Corresponding author: JIN Hongjun, E-mail: jinhongjun1@126.com

Abstract Objective: To investigate the characteristics and prognostic factors of sinonasal neuroendocrine carcinoma (SNEC). **Methods:** The clinical data of 31 patients with SNEC were retrospectively analyzed. Among the 31 patients, 3 cases were simply surgically removed, 4 cases were surgery + radiotherapy, 4 cases were surgery + chemotherapy, 10 cases were surgery + chemoradiotherapy, and 10 cases were simply given chemoradiotherapy without surgery. The study follow-up 8–64 months. **Results:** By the end of follow-up, 2 patients were lost to follow-up, 17 died, 12 survival, 8 relapsed and 5-year survival rate was 36.4%. High TNM stage, lymph node metastasis, skull base infiltration and Ki-67 \geq 55% were the negative prognostic factors for survival. **Conclusion:** SNEC is a rare aggressive tumor, with poor prognosis, high local recurrence rate, metastasis tendency, hidden disease. The comprehensive treatment of surgery combined with chemoradiotherapy is still the best treatment.

Key words neuroendocrine carcinoma; nose neoplasms; prognosis

神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)是一种上皮源性的神经内分泌肿瘤,多发生于肺及消化道,头颈部较为少见,且最常见于喉部,其次是唾液腺,而鼻腔鼻窦罕见,约占该部位恶性肿瘤的5%^[1]。鼻腔鼻窦神经内分泌癌(sinonasal neuroendocrine carcinoma, SNEC)总体平均发病率为0.015/10万^[2],尽管罕见,却是高度侵袭性肿瘤,具有局部浸润和远处转移的倾向,预后较差,目前尚缺乏大量的病例报告及回顾性研究。本研究回顾性分析了31例病理证实为SNEC患者的临床资料,并探讨其临床特点及影响预后的因素,以期提高诊疗水平。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2012年1月—2021年1月郑州大学第一附属医院收治、经病理确诊为SNEC的患者31例,其中男25例,女6例;发病年龄17~77岁,中位年龄53岁;从首诊到确诊为6~32d,平均11.4d。常见临床症状包括鼻塞、鼻出血、头疼、眼部胀痛、视物模糊、面部麻木、嗅觉下降等。术前均行鼻窦CT、MRI、颈部淋巴结彩超,并根据情况行颈胸腹部CT、全身骨显像、正电子发射计算机断层显像(PET-CT)检查以明确肿瘤侵及的部位及范围。根据AJCC(2018年第8版)鼻腔鼻窦肿瘤分期标准确定TNM分期。31例SNEC患者的一般资料见表1。

1.2 治疗方法

31例患者中,单纯手术切除3例,手术+放疗4例,手术+化疗4例,手术+放疗+化疗10例,未行手术单纯放疗10例。21例手术患者中,单纯鼻内镜下切除15例,鼻内镜联合鼻侧切5例,鼻内镜联合开颅手术1例;11例患者术前未行活检,经由术

*基金项目:河南省科技攻关计划(No:LHGJ20190186)

¹郑州大学第一附属医院鼻科(郑州,450052)

²郑州人民医院耳鼻咽喉头颈外科

³郑州市中心医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:金红军, E-mail: jinhongjun1@126.com

后病理确诊。放疗剂量 54~66.7 Gy,包括适形放疗、调强放疗及立体定向放疗方案;化疗采用依托铂苷、顺铂、氟尿嘧啶等药物治疗。

表 1 31例 SNEC 患者的一般资料

临床特征	例数(%)	临床特征	例数(%)
性别		首发症状	
男	25(80.6)	鼻塞	22(71.0)
女	6(19.4)	鼻出血	13(41.9)
年龄/岁		头疼	12(38.7)
<50	12(38.7)	眼部胀痛	9(29.0)
≥50	19(61.3)	面部麻木	3(9.7)
肿瘤位置		TNM分期	
左侧	15(48.4)	I期	1(3.2)
右侧	10(32.3)	II期	6(19.4)
双侧	6(19.4)	III期	5(16.1)
淋巴结转移		IV期	19(61.3)
有	8(25.8)	免疫组织化学	
无	23(74.2)	Ki-67/%	
颅底浸润		<55	7(22.6)
有	7(22.6)	≥55	24(77.4)
无	24(77.4)	CK+	29(93.5)
病理类型		Syn+	30(96.8)
小细胞型	30(96.8)	CD56+	25(80.6)
大细胞型	1(3.2)	CgA+	8(25.8)

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行分析。总生存期(overall survival, OS)指自病理确诊之日至末次随访日期或死亡时间。Kaplan-Meier 法计算生存率并绘制生存曲线图;采用 log-rank 检验对生存率进行单因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

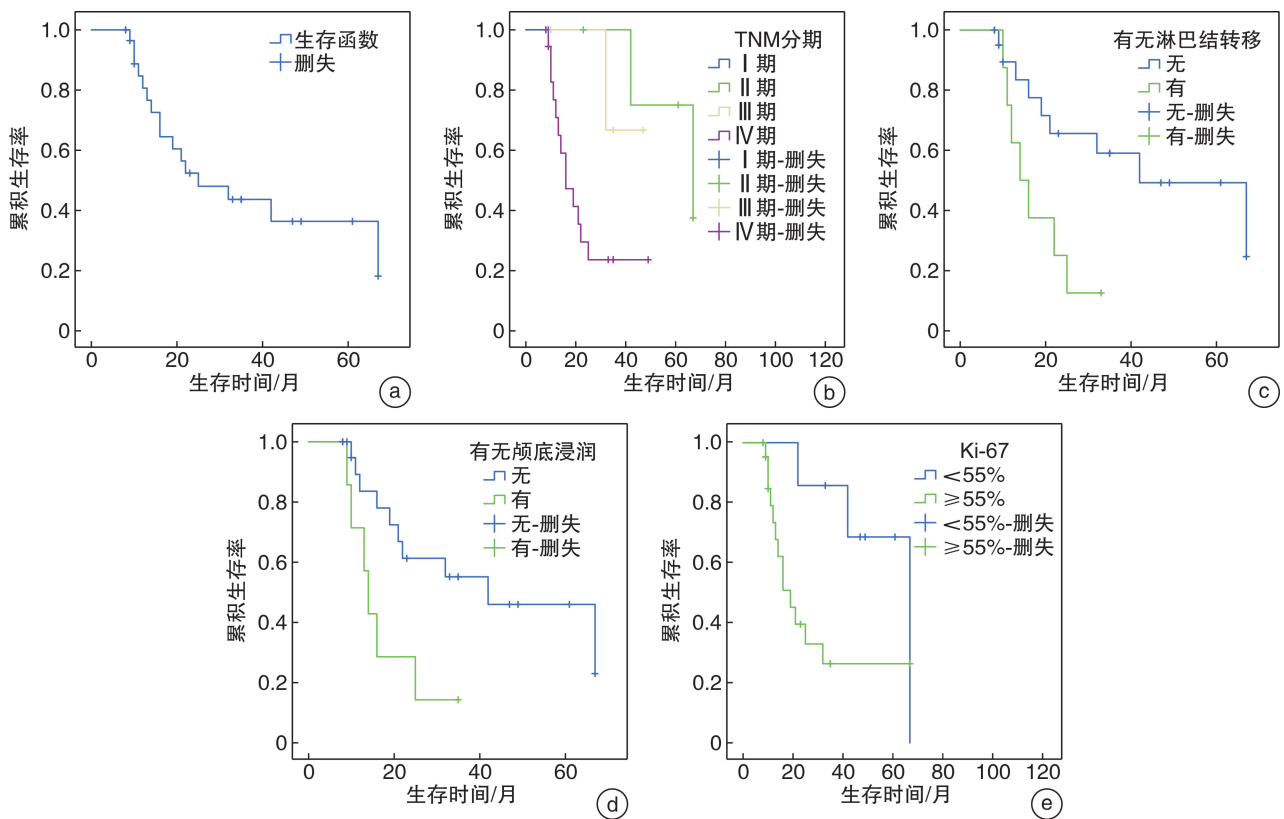
采用电话随访,随访截至 2021 年 8 月。随访 8~64 个月,中位随访时间 19 个月,其中 2 例患者失访。至随访结束,8 例(25.8%)复发,平均复发时间 11.6 个月;12 例(38.7%)存活,3 例患者存活时间超过 5 年,最长生存时间为 67 个月;17 例(54.8%)患者死亡,其中 16 例(51.6%)死于原发肿瘤,1 例死于化脓性脑膜炎,此例患者生存时间为 9 个月,且首诊为 IV 期,无淋巴结转移及颅底浸润。31 例患者 3 年及 5 年 OS 分别为 43.7% 和 36.4%,中位 OS 为 25 个月,见图 1a。不同 TNM 分期患者生存曲线见图 1b,结果显示差异有统计学意义($P = 0.048$)。首诊即有淋巴结转移患者 8 例,其中 2 例发生远处转移,1 例肝转移、1 例肝转移合并骨转移,首诊有淋巴结转移患者中位 OS 为 14 个月,明显低于无颈部淋巴结转移患者(42 个月),生存曲线见图 1c,结果显示差异有统计学意义($P = 0.020$)。首诊有无颅底浸润患者生存曲线见

图 1d,差异有统计学意义($P = 0.020$),中位 OS 分别为 14 个月和 42 个月。8 例复发患者,其中 6 例继续行放疗和/或化疗,2 例放弃治疗,并死于原发肿瘤,中位生存时间 14 个月,复发后平均生存时间为 15.5 个月,有无复发对患者生存期的影响差异无统计学意义($P = 0.182$)。按 $Ki-67 < 55\%$ 与 $Ki-67 \geq 55\%$ 将 SNEC 患者分为两组,两组的 OS 差异有统计学意义($P = 0.047$),生存曲线见图 1e。而年龄、性别及不同治疗方法未显示与其 OS 有关。

3 讨论

神经内分泌肿瘤几乎在所有组织中都有发生,现行的命名根据其解剖部位的不同而不同,其中分化好的神经内分泌肿瘤被定义为神经内分泌肿瘤,分化差的神经内分泌肿瘤被定义为肿瘤神经内分泌癌^[3]。而在 2017 年第 4 版 WHO 头颈肿瘤分类中将鼻腔、鼻窦及颅底 NEC 细分为小细胞 NEC 及大细胞 NEC,大细胞 NEC 极为罕见,本研究仅 1 例为大细胞 NEC。一项流行病学调查显示 NEC 的发病率呈上升趋势^[4],这种增长可能与内镜、影像技术及病理诊断技术的发展降低了鼻腔鼻窦肿瘤的诊断难度有关。

本研究中 SNEC 患者男女比例为 4.2 : 1,有明显男性倾向,且多见于 40~70 岁中老年人。一些报告指出男性的性别倾向可能与吸烟有关,但与肺小细胞癌相比,SNEC 与吸烟的相关性要小得多^[5]。尽管 SNEC 男性优势在本研究中得到支持,然而没有足够的关于吸烟状况的研究以进行有临床意义的分析,本研究中男性患者吸烟的比例为 25%。SNEC 症状多不典型,通常表现为非特异性鼻窦症状,与其他良性鼻窦疾病重叠,如鼻塞、鼻出血及头疼等,但 SNEC 是侵袭性肿瘤,可表现为局部侵犯附近结构的症状,如眼眶、颅底、脑、面部;晚期患者常出现颈部淋巴结及肝、骨等远处转移^[1,6-7]。SNEC 的发现有赖于内镜及影像学检查,因此 SNEC 早期症状往往得不到重视,就诊时已是中晚期,且已经发生局部浸润及远处转移,常导致诊断及治疗时机的延误。SNEC 的确诊主要依靠组织病理学检查,本研究 III~IV 期患者 24 例(77.4%),从首次发病到确诊的平均时间为 6.4 个月,首诊到确诊的平均时间为 11.4 d。目前世界卫生组织对 SNEC 的诊断要求必须具备神经内分泌的组织学形态特征,而非仅凭免疫组织化学,其中组织学形态包括小到中等大小的细胞、核铸型、大量坏死/凋亡细胞、染色体呈椒盐样、核仁不明显、高有丝分裂率等,对于免疫组织化学,Syn 是必要的,而 CgA 特异性较强,CD56 敏感性较高^[8-9]。本研究 Syn+ 30 例(96.8%),CgA+ 8 例(25.8%),另有 12 例(38.7%)未查,CD56+ 25 例(80.6%)。



a: 31 例 SNEC 患者总体生存曲线; b: 不同 TNM 分期的生存曲线; c: 首诊有无淋巴结转移的生存曲线; d: 颅底有无浸润的生存曲线; e: 肿瘤组织 Ki-67 比例生存曲线。

图 1 31 例 SNEC 患者各因素的生存曲线

Rivero 等^[5]总结 80 例 SNEC 患者 5 年 OS 为 50.5%，而本研究为 36.4%，较之偏低，可能与本研究中晚期患者比例偏高有关，且本研究病例数较少，可能产生一定偏倚。van der Laan 等^[10]的 meta 分析发现手术治疗可产生更好的预后，放疗是手术的有益补充，而单纯的放疗效果并不明显，而本研究中不同治疗方式对患者生存率的影响无统计学意义，这可能是由于本研究病例数较少，且治疗方式多样，放化疗剂量及方案不统一，随访时间差异较大。目前手术治疗是局限性 SNEC 的主要治疗方式，对于难以彻底切除的肿瘤可联合放化疗，而对于已经发生远处转移的患者建议单行化疗^[11-12]。本组 8 例患者复发，复发后平均生存时间为 15.5 个月，且未发现有无复发对患者的生存期存在影响，其中 1 例复发患者再治疗后继续生存时间为 47 个月，因此复发后再治疗是可行的，少数患者仍有长期生存的机会。胃肠道 NEC 的特征是有丝分裂计数 > 20 个/10 HPF 和/或 Ki-67 指数 > 20%，最近有文献报道，根据 Ki-67 增殖指数截断值 55%，将 NEC 进一步细分为两种不同的预后类别，Ki-67 < 55% 组较 Ki-67 ≥ 55% 组预后好^[13-14]，本研究结果也支持这一说法。另外 Sorbye 等^[15]认为 Ki-67 < 55% 的肿瘤对以铂为基础的化疗不敏感，因此当 Ki-67 < 55% 时，铂基化疗可能不是最佳

的化疗方案，而是对替莫唑胺有更好的反应。正是由于两组预后不同、对化疗药物的敏感度也不同，故应给予不同的治疗及监测方案。

综上所述，SNEC 是一种罕见的侵袭性肿瘤，预后差、局部复发率高、有转移倾向，且起病隐匿，就诊时多为中晚期。影响生存率的不良因素包括高 TNM 分期、有淋巴结转移、颅底浸润以及 Ki-67 ≥ 55%，手术联合放化疗的综合治疗仍是最佳的治疗方式。本研究因回顾性设计而受限，放化疗剂量及方案不统一，且例数较少，随访时间有限，需进一步的研究来获得可靠的结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Elisabeth HMM, Alvaro DM, Turker YM, et al. Multimodality treatment for sinonasal neuroendocrine carcinoma[J]. Head Neck, 2012, 34(10):1372-1376.
 [2] Patel TD, Vazquez A, Dubal PM, et al. Sinonasal neuroendocrine carcinoma; a population-based analysis of incidence and survival[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2015, 5(5):448-453.
 [3] Rindi G, Inzani F. Neuroendocrine neoplasm update: toward universal nomenclature [J]. Endocr Relat Cancer, 2020, 27(6):R211-R218.
 [4] Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic fac-

- tors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(18): 3063-3072.
- [5] Rivero A, Liang J. Sinonasal small cell neuroendocrine carcinoma: a systematic review of 80 patients[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2016, 6(7): 744-751.
- [6] 郑国峰, 应红芳, 周水洪. 头颈部神经内分泌癌[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(3): 260-264.
- [7] 袁璇, 谢志海, 章华, 等. 鼻及颅底神经内分泌癌的临床特征及内镜手术切除疗效分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(8): 740-745.
- [8] 方三高, 魏建国, 周晓军. 解读 WHO(2017)头颈部肿瘤分类(鼻腔、鼻窦、颅底)[J]. 诊断病理学杂志, 2018, 25(4): 241-245.
- [9] Bell D, Hanna EY, Weber RS, et al. Neuroendocrine neoplasms of the sinonasal region[J]. Head Neck, 2016, 38 Suppl 1: E2259-2266.
- [10] van der Laan TP, Iepsma R, Witjes MJ, et al. Meta-analysis of 701 published cases of sinonasal neuroendocrine carcinoma: The importance of differentiation grade in determining treatment strategy[J]. Oral Oncol, 2016, 63: 1-9.
- [11] Abdelmeguid AS, Bell D, Hanna EY. Neuroendocrine Carcinoma and Sinonasal Undifferentiated Carcinoma[J]. Adv Otorhinolaryngol, 2020, 84: 168-184.
- [12] Wakasaki T, Yasumatsu R, Masuda M, et al. Small Cell Carcinoma in the Head and Neck[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2019, 128(11): 1006-1012.
- [13] Feola T, Centello R, Sesti F, et al. Neuroendocrine Carcinomas with Atypical Proliferation Index and Clinical Behavior: A Systematic Review[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(6): 1247.
- [14] Milione M, Maisonneuve P, Spada F, et al. The Clinicopathologic Heterogeneity of Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Morphological Differentiation and Proliferation Identify Different Prognostic Categories[J]. Neuroendocrinology, 2017, 104(1): 85-93.
- [15] Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study[J]. Ann Oncol, 2013, 24(1): 152-160.

(收稿日期: 2021-09-19)

《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》2021年度优秀审稿专家名单

为表彰审稿专家在2021年度对《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》做出的突出贡献,本刊编辑部根据审稿专家在过去一年中的审稿数量、审稿质量和审稿时效等指标进行综合评定,遴选出36位专家为“《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》2021年度优秀审稿专家”,名单如下(按姓氏拼音字母排序):

戴春富	樊兆民	葛荣明	古庆家	李华伟	李进让	李延忠	简林
刘大波	刘军	刘业海	罗仁忠	马鑫	余万东	时海波	谭国林
陶磊	陶泽璋	王斌全	王洪田	王家东	魏永祥	谢民强	徐先荣
殷善开	余力生	袁伟	张榕	张亚梅	章如新	赵长青	甄宏韬
郑春泉	周成勇	周梁	朱新华				

衷心感谢各位审稿专家对编辑部工作的大力支持和帮助!