

头颈肿瘤专题 • 临床经验与技术交流 •

25 例喉神经内分泌癌的诊治与临床分析*

张洋, 段翰源, 李祖飞, 郭伟, 尹高菲, 黄俊伟, 陈晓红, 黄志刚, 钟琦[△]

100730 北京, 首都医科大学附属北京同仁医院 耳鼻咽喉头颈外科; 100730 北京, 首都医科大学 耳鼻咽喉头颈科学教育部重点实验室

[摘要] 目的: 探讨喉神经内分泌癌的临床特征、病理表现、治疗手段、预后及早期病变支撑喉镜下激光治疗与开放性手术的对比。方法: 回顾 1995 年 6 月至 2018 年 9 月北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科 25 例病理证实的原发性喉神经内分泌癌患者的临床病例资料。结果: 25 例喉神经内分泌癌中, 典型类癌 4 例, 不典型类癌 13 例, 小细胞神经内分泌肿瘤 6 例, 大细胞神经内分泌肿瘤 1 例, 复合型神经内分泌癌(小细胞神经内分泌癌 + 中分化鳞癌) 1 例。15 人接受支撑喉镜下 CO₂ 激光手术治疗, 其中 1 人同时接受支撑喉镜下 CO₂ 喉肿物切除术 + 颈部淋巴结清扫术; 7 例患者接受半喉切除术, 3 例患者接受全喉切除术 + 术后化疗。随访时间 3 ~ 102 个月, 中位随访时间 26 个月, 25 例患者的 3 年和 5 年总体生存率分别为 64% 及 48%, 其中, 早期(T1, T2)喉类癌患者支撑喉手术患者的 5 年生存率(66.7%)略高于开放性手术患者(50.0%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 喉神经内分泌肿瘤常发生于声门上会厌部位, 喉镜下为广基底粗糙肿物, 表面不伴有坏死。最终确诊依靠术后综合病理和免疫组化指标。对于早期神经内分泌癌, CO₂ 激光治疗可以取得与开放手术相同的治疗效果, 减轻创伤, 改善患者的生活质量。

[关键词] 喉癌; 神经内分泌肿瘤; 类癌

[中图分类号] R739.65 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.07.007

引文格式: Zhang Y, Duan HY, Li ZF, et al. Diagnosis, treatment and clinical analysis of 25 cases of laryngeal neuroendocrine carcinoma [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(7): 607-611. [张洋, 段翰源, 李祖飞, 等. 25 例喉神经内分泌癌的诊治与临床分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(7): 607-611.]

Diagnosis, Treatment and Clinical Analysis of 25 Cases of Laryngeal Neuroendocrine Carcinoma

Zhang Yang, Duan Hanyuan, Li Zufei, Guo Wei, Yin Gaofei, Huang Junwei, Chen Xiaohong, Huang Zhigang, Zhong Qi

Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Beijing 100730, China; Key Laboratory of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery Ministry of Education, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhong Qi, E-mail: zhongqi_ent@126.com

This study was supported by National Science Foundation of China (NO. XMLX201507), Health Development Special Project of Capital (NO. 2018-1-2052) and Training Project for High Level Talents from Beijing Health System (NO. 2015-3-022).

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical features, pathological manifestations, treatment methods, prognosis of laryngeal neuroendocrine carcinoma, and compare laser therapy under laryngoscope and open operations. **Methods:** From

June 1995 to September 2018, 25 cases of neuroendocrine carcinoma originating from larynx confirmed by pathology in otolaryngology, head and neck surgery of Beijing Tongren Hospital were reviewed. **Results:** Of 25 cases of laryngeal neuroendocrine carcinoma, 4 were typical carcinoid, 13 were atypical carcinoid, 6 were small cell neuroendocrine tumors, 1 was

[收稿日期] 2019-05-05 **[修回日期]** 2019-06-20

[基金项目] * 国家自然科学基金(编号:XMLX201507);首都卫生发展专项(编号:首发-2018-1-2052);北京市卫生系统高层次人才培养计划(编号:2015-3-022)

[通讯作者] [△]钟琦, E-mail: zhongqi_ent@126.com

large cell neuroendocrine tumor, and 1 was complex neuroendocrine carcinoma (small cell neuroendocrine carcinoma and moderately differentiated squamous cell carcinoma). Fifteen patients took CO₂ laser surgery under self-retaining laryngoscope, among which 1 of them received CO₂ laryngectomy plus neck lymph node dissection under self-retaining laryngoscope, 7 patients received partial laryngectomy, and 3 received total laryngectomy plus radiotherapy and chemotherapy after operation. The follow-up period was 3-102 months, with a median follow-up period of 26 months. The overall 3-year and 5-year survival rates of 25 patients were 64% and 48%, respectively. There was no significant difference between the 5-year survival rates of early stage (T₁, T₂) patients with open laryngeal surgery (66.7%) and those of patients with open surgery (50.0%) ($P > 0.05$). **Conclusion:** Laryngeal neuroendocrine tumors often occur in the supraglottic epiglottis. There is no necrosis on the surface of broad-based rough tumors under laryngeal scope. The final diagnosis depends on comprehensive pathological and immunohistochemical staining after operation. CO₂ laser treatment of early neuroendocrine cancer can achieve the same therapeutic effect as open surgery, and improve the life quality of patients.

[Key words] Laryngeal carcinoma; Neuroendocrine tumor; Carcinoid

喉神经内分泌肿瘤(laryngeal neuroendocrine carcinoma, LNEC)是临床少见的恶性肿瘤,占喉部恶性肿瘤不到1%。自1969年Goldman首次报道喉类癌后^[1],关于神经内分泌肿瘤的报告多以病例报告出现。诊断该病以往单一依赖光镜,较为困难。随着免疫组化技术的应用,喉神经内分泌肿瘤的检出率大为提高。最新的WHO的诊断标准将高分化神经内分泌癌和中分化神经内分泌癌分别定义为典型类癌和非典型类癌,其中非典型类癌最为常见;而低分化神经内分泌癌又分为大、小细胞神经内分泌癌。术后病理检查中,典型类癌的细胞通常分化比较好,形态均匀规则,胞核无核分裂相,外形呈圆形或椭圆形;非典型类癌肿瘤细胞排列欠规则,且呈多角形或多边形,大小不一,细胞核染色较深,可见核分裂相^[2-4]。喉神经内分泌肿瘤不同亚型的形态学、生物学行为、治疗、预后有着明显的差异^[5-7]。由于以往关于喉部神经内分泌癌的文獻多以个案报告或者小样本回顾性研究的形式出现,样本量较少,故得出的结论常常模糊不清或者自相矛盾,无法为临床治疗该病提供具有指导性的建议^[8]。本文回顾性分析25例喉神经内分泌肿瘤的临床资料及其病例特点,探讨喉神经内分泌肿瘤的临床特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析1995年6月至2018年9月北京同仁医院耳鼻喉头颈外科收治的25例原发性喉神经内分泌癌患者的临床病例资料。其中男性23人,女性2人,平均发病年龄(61.7 ± 10.3)岁,声门上型16例(64%),声门型6例(24%),声门下型2例(8%),跨区(侵及声门区及声门亚区)1例(4%)。根据AJCC(第七版)T₁、T₂、T₃、T₄期分别为10、11、

4、0例;I、II、III、IV期分别为9、8、3、5例。主要临床表现为声嘶、咽痛、异物感,肉眼下肿瘤多为广基底粗糙肿物,23例男性患者中,其中有19例有长期吸烟史,14例有长期饮酒史。2例女性患者均无吸烟史、饮酒史。

1.2 治疗方法

25例患者均接受手术治疗,其中21例为T₁、T₂期患者。15例患者(T₁期9例、T₂期6例)接受支撑喉镜下手术治疗,1例患者接受支撑喉镜下CO₂喉肿物切除术+颈部淋巴结清扫术,另有7例患者接受半喉切除术,3例患者接受全喉切除术+术后放疗。共有10例患者接受颈部淋巴结清扫术。

1.3 随访

25例患者均随访3~102个月,中位随访时间26个月。至随访结束,25例患者中9例患者死亡,2例患者肿瘤复发并发生远处转移。

1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0统计软件分析,采用“Kaplan-Meier”分析对病例资料进行生存分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

25例患者肿瘤组织经苏木精-伊红染色和免疫组织化学确诊为喉神经内分泌癌,其中典型类癌4例,不典型类癌13例,小细胞神经内分泌癌6例,大细胞神经内分泌癌1例,复合型神经内分泌癌1例。部分患者病理结果见图1。其中有18例病理报告显示CK+,另有7例缺失此标记;2例CEA+,1例CEA-,另有22例未行此类标记检测;19例Syn+,1例Syn+++,有4例Syn-,另有7例未行此标记检测;14例CD56+,4例CD56-,7例未行CD56标记检测;8例NSE+,1例NSE+++,4例NSE-,有12

例未行 NSE 标记检测;4 例 S-100 + ,11 例 S-100 - , 10 例未行 S-100 标记;19 例患者行 Ki-67 标记,其中 共有 14 例 Ki-67 ≤25% ,5 例 >25% ,另有 6 例未行 Ki-67 标记;6 例 EMA + ,3 例 EMA - ,其他 16 例未 行 EMA 标记。

通过对本资料中的患者的首发症状进行分析, 结果显示声嘶最为常见(表 1)。病灶在喉镜下大体 表现为多为广基底粗糙不规则肿物暗红色或者暗灰 色,大多肿物表面无溃疡无坏死。

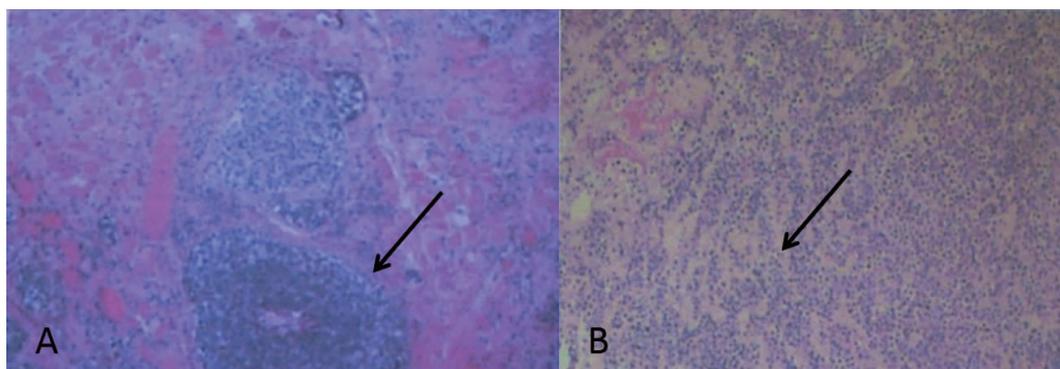


图 1 喉类癌病理,苏木精-伊红染色(×100)

Figure 1. Laryngeal Carcinoid Pathology, Hematoxylin-Eosin Staining(×100)

A. Small, nest-like (as indicated by the black arrow) cells of laryngeal carcinoid tumors, red-stained interstitium, larger and deeper stained nucleus; B. Strip-like (as indicated by the black arrow) tumor cells, red-stained cytoplasm, larger nucleus.

表 1 喉神经内分泌癌患者临床症状表

Table 1. Chief Complaint of Laryngeal Neuroendocrine Carcinoma Patients

Chief complaint	N	Percentage(%)
Laryngeal mass	4	16.0
Hoarseness	9	36.0
Bloody sputum	1	4.0
Odynophagia	2	8.0
Sore throat	6	24.0
Foreign body sensation	3	12.0

本组患者肿瘤的原发部位如表 2 所示。其中声 门上 19 例,声门 4 例,声门下 1 例,跨区 1 例。进一 步观察 19 例肿瘤位于声门上型的患者发现,位于会 厌的肿瘤最多,共 9 例,其次杓区 5 例,杓会厌襞 2 例,喉室 1 例,室带 1 例,会厌与室带 1 例。经 Kap- lan-Meier 法分析,本组患者 3、5 年总体生存率分别 为 64%、48%。其中,早期喉类癌患者中支撑喉手 术患者 5 年生存率(66.7%)与开放性手术患者 (50.0%)相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)(图 2)。

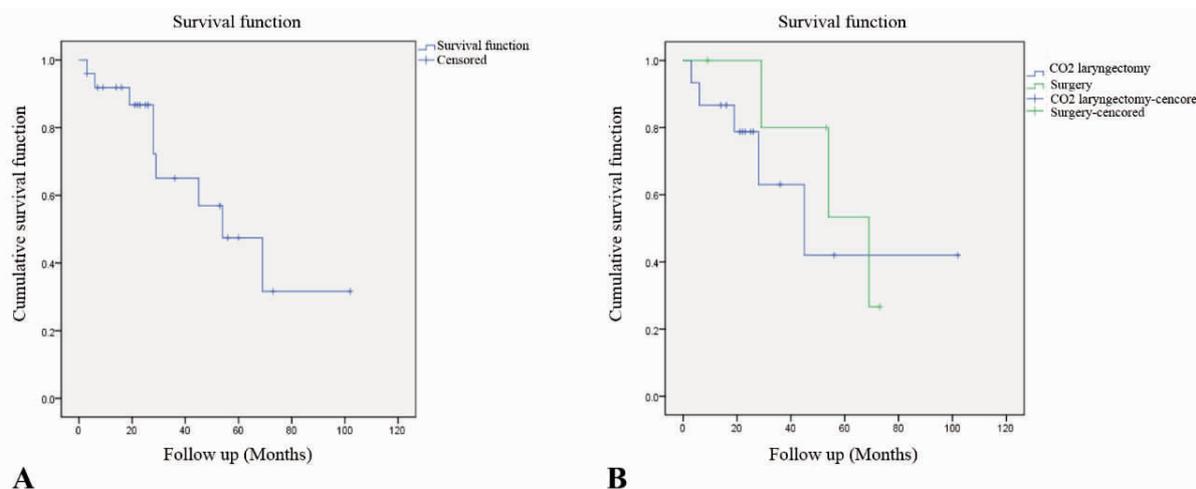


图 2 25 例喉神经内分泌癌生存分析

Figure 2. Survival of 25 Cases of Laryngeal Neuroendocrine Carcinoma

A. Kaplan-Meier analysis showed that the overall 3-year and 5-year survival rates were 64% and 48% , respectively; B. Five-year sur- vival rate in patients underwent CO₂ laryngectomy (66.7%) and patients underwent open surgery (50.0%).

表 2 25 例喉神经内分泌癌原发肿瘤位置
Table 2. Location Site of Primary Tumors in 25 Cases of Laryngeal Neuroendocrine Carcinoma

Location of primary tumors	N	Percentage(%)
Plica aryepiglottica	2	8.0
Arytenoid area	5	20.0
Laryngeal chamber	1	4.0
Epiglottis	9	36.0
Epiglottis-Ventricular band	1	4.0
Ventricular band	1	4.0
Vocal cord	4	16.0
Subglottic	1	4.0
Cross area	1	4.0

3 讨论

根据起源不同,神经内分泌癌可分为神经型细胞和上皮型细胞。前者多沿神经分布,后者散布于全身各个实质器官,因此神经内分泌癌可见于全身许多器官和组织,好发于胃肠道、胰腺、支气管和肺^[9-10]。原发于喉的神经内分泌癌少见,约占喉部肿瘤的 1%^[11],临床症状可表现为声嘶、咳嗽、颈部肿块、呼吸吞咽困难等^[12]。这类肿瘤在喉部的确切发病率很难评估,因为许多病例被描述为低分化的鳞状细胞癌、再生障碍性癌、基底样鳞状细胞癌和腺样囊性癌的实体变体。相关内容的报道多为病例报告及小样本的回顾性分析,因此目前未形成治疗喉神经内分泌肿瘤的指导性意见。以往的文献表明饮酒、吸烟及 HPV 感染是喉神经内分泌癌的主要危险因素^[13]。在本回顾分析中喉神经内分泌肿瘤的男女发病率为 11.5:1 男女比例高于 Pointer 于 2017 年所报道的头颈部小细胞神经内分泌肿瘤的男女发病比例 3:2^[14]。文献报道,喉部神经内分泌肿瘤发病年龄多在 50 至 60 岁之间,男性的发病率明显高于女性,或许与雄激素水平及其受体有关^[15]。

本研究结果显示共有 18 例 CK(+),19 例 Syn(+),14 例 CD56(+),有研究表明 CK 高表达可能与神经内分泌肿瘤的上皮来源^[15]有关,CD 56 在高级别神经内分泌肿瘤有较高的表达率,SYN 在神经内分泌癌中是常用的标志物^[16]。

神经内分泌肿瘤的治疗方式主要为手术治疗、化学治疗、放射治疗,肿瘤亚型是决定预后的重要因素,因此不同肿瘤亚型的治疗方案也有明显不同^[17-18]。典型类癌很少发生转移,治疗方式首选手术切除;与典型类癌相比,非典型类癌的恶性程度和

远处转移的可能性更高,故建议根据肿瘤分期行部分喉或者是全喉切除术。对于小细胞神经内分泌癌,应当考虑系统治疗,通常以同步放化疗为主,但目前对于大细胞神经内分泌癌的治疗仍有争议^[19]。高级别神经内分泌癌预后较差,5 年生存率在 15%~20%,远低于低级别神经内分泌癌(典型类癌、非典型类癌)。有文献报道早期喉神经内分泌肿瘤接受多种治疗时,生存率有提高的趋势^[20-21]。

手术目前仍然是治疗原发性喉神经内分泌癌的主要方法之一,在本研究中手术包括支撑喉镜下 CO₂ 激光切除手术、部分喉切除术和全喉切除术。T1 和 T2 期的患者,可以通过支撑喉镜下激光手术治疗,若临床上存在颈淋巴结转移可同期行颈部淋巴结清扫术。对于 T3 及 T4 期患者,则应采用部分或者全喉切除术。在本资料中的 25 名患者中早期病人(T1、T2)患者共有 21 例,其中共有 15 例患者接受支撑喉镜下 CO₂ 激光切除术,T1 期 9 例,T2 期 6 例。对资料中行支撑喉镜下内分泌肿瘤切除的患者进行生存分析发现,3 年生存率在 60% 以上,5 年生存率在 40% 左右。本文数据显示,就早期(T1、T2)喉类癌患者的 5 年生存率而言,接受支撑喉镜 CO₂ 激光治疗的患者与接受开放性手术的患者并无明显差异,所以我们认为,支撑喉镜 CO₂ 激光切除神经内分泌肿瘤的早期病变可以达到与开放性手术同样的治疗效果,并且内镜下激光手术可以减小创伤,一定程度上提高患者的生活质量。但该结论仍需纳入更多患者进行验证。

综上,喉神经内分泌肿瘤是临床上罕见的肿瘤,多为不典型类癌,好发于声门上,其中以会厌最为多见。典型类癌及不典型类癌首选手术治疗,早期(T1、T2)喉神经内分泌肿瘤可以通过显微镜下激光手术治疗,取得与开放手术相同的治疗效果,减小患者手术创伤,改善患者的生活质量。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:全部作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] Goldman NC, Hood CI, Singleton GT. Carcinoid of the larynx [J]. Arch Otolaryngol, 1969, 90(1):64-67.

[2] Reichart P, Sciubba JJ, Philipsen HP. Splitters or lumpers: The 2017 WHO Classification of Head and Neck Tumours [J]. J Am Dent Assoc, 2018, 149(7):567-571.

[3] Hunt JL, Barnes L, Triantafyllou A, et al. Well-differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx: confusion of terminology and uncertainty of early studies [J]. Adv Anat Pathol, 2019, 26(4):246-250.

[4] Doğan S, Vural A, Kahriman G, et al. Non-squamous cell carcinoma diseases of the larynx: clinical and imaging findings [J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2019, pii : S1808-8694 (18) 30222-2. doi : 10.1016/j.bjorl.2019.02.003. [Epub ahead of print]

[5] Perez-Ordoñez B. Neuroendocrine carcinomas of the larynx and head and neck: challenges in classification and grading [J]. Head Neck Pathol, 2018, 12(1):1-8.

[6] Tan E, Mody MD, Saba NF. Systemic therapy in non-conventional cancers of the larynx [J]. Oral Oncol, 2018, 82:61-68.

[7] López F, Hunt JL, Nixon IJ, et al. How phenotype guides management of the neuroendocrine carcinomas of the larynx [J]. J Laryngol Otol, 2018, 132(7):568-574.

[8] 张婧娴, 金春顺, 赵胤, 等. 喉类癌诊治现状 [J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 36(2):107-110.

[9] 汪洋, 朱溢智, 刘凌翔. 胰腺神经内分泌肿瘤诊断及治疗进展 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(2):147-154.

[10] 邵月, 秦雷, 李德卫. 胰腺神经内分泌肿瘤的靶向及免疫治疗现状 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(3):284-290.

[11] Ferlito A, Rinaldo A. Primary and secondary small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: a review [J]. Head Neck, 2008, 30(4):518-524.

[12] Chung EJ, Baek SK, Kwon SY, et al. Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx [J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2008, 1(4):217-220.

[13] Davieshusband CR, Montgomery P, Premachandra D, et al. Primary, combined, atypical carcinoid and squamous cell carcinoma of the larynx: a new variety of composite tumour [J]. J Laryngol Otol, 2010, 124(2):226-229.

[14] Pointer KB, Ko HC, Brower JV, et al. Small cell carcinoma of the head and neck: An analysis of the National Cancer Database [J]. Oral Oncol, 2017, 69:92-98.

[15] 李采, 周梁, 沈雁, 等. 喉神经内分泌癌 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 23(21):970-972.

[16] 吴梅娟, 梁忠. 喉神经内分泌癌临床病理的研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2018, 27(6):460-464.

[17] Hunt JL, Ferlito A, Hellquist H, et al. Differential diagnosis in neuroendocrine neoplasms of the larynx [J]. Adv Anat Pathol, 2017, 24(3):161-168.

[18] Wakaski T, Yasumatsu R, Masuda M, et al. Small cell carcinoma in the head and neck [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2019, 4:3489419853601. doi : 10.1177/0003489419853601. [Epub ahead of print]

[19] Ferlito A, Silver CE, Bradford CR, et al. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: an overview [J]. Head Neck, 2009, 31(12):1634-1646.

[20] Deep NL, Ekbohm DC, Hinni ML, et al. High-grade neuroendocrine carcinoma of the larynx: the mayo clinic experience [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2016, 125(6):464-469.

[21] van der Laan TP, Plaat BE, van der Laan BF, 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(5):707-715.