

· 临床研究 ·

喉神经内分泌癌 2 例报告附文献复习

张 静^{1,2}, 薛 刚¹, 尚小领¹, 李秀斌²

(1. 河北北方学院附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 河北张家口 075000; 2. 河北省赤城县人民医院耳鼻咽喉科, 河北赤城 075500)

摘要: **目的** 探讨喉神经内分泌癌的临床表现, 并对其诊断及治疗进行探讨。**方法** 对 2 例喉神经内分泌癌临床表现、病理、诊断、治疗和预后进行回顾性分析。**结果** 2 例肿瘤均位于声门上区, 直径 < 2 cm, 病变局限, 非浸润性生长, 与周围组织边界清晰。术前依靠病理确诊, 采取喉部分切除, 1 例随访 6 年, 未见复发及转移; 另 1 例仍在随访中。**结论** 喉神经内分泌癌是一种较为罕见的恶性肿瘤, 正确诊断有赖于临床症状、体征、组织病理学及免疫组织化学检查。熟悉其临床特征, 对术前正确诊断、术中术式的选择及术后放疗、化疗的配合应用和提高患者术后生存率有重要意义。

关键词: 喉神经内分泌癌; 诊断; 治疗

中图分类号: R739.65 文献标识码: A 文章编号: 1007-1520(2011)03-0196-04

Laryngeal neuroendocrine carcinoma

(a report of two cases with literature review)

ZHANG Jing, XUE Gang, SHANG Xiao - ling, et al.

(Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical characteristics, diagnosis and treatment of laryngeal neuroendocrine carcinoma (LNEC). **Methods** The clinical manifestations, pathological features, diagnosis, treatment and prognosis of two patients with LNEC were analyzed retrospectively. **Results** The solitary tumors in the two cases were localized in the supraglottic region, with the diameters less than 2 cm. Partial laryngectomy was performed in both cases after preoperative pathological confirmation. One case has been following up for 6 years without recurrence and the other is in follow-up. **Conclusion** LNEC is a rarely malignant tumor and the correct diagnosis relies on clinical characteristics, objective sign, histopathological feature and immunohistochemical examination. To be familiar with the clinical characteristics has important significance in the preoperative diagnosis, selection of operative mode, combination of postoperative radiotherapy and chemotherapy and improvement of postoperative survival rate of the patient.

Key words: Laryngeal neuroendocrine carcinoma; Diagnosis; Treatment

喉神经内分泌癌 (Laryngeal neuroendocrine carcinoma, LNEC) 是临床少见的恶性肿瘤, 自 1969 年 Goldman 等报道首例喉类癌

以来, Cuzzourt 等^[1]报道 500 例, 国内文献仅见个案报道^[2]。我院 1996 ~ 2010 年共发现 2 例喉神经内分泌癌, 为提高临床医生对本病的认识, 减少误诊率, 本文复习有关文献, 对肿瘤的分类、临床特点、治疗及预后

作者简介: 张 静, 女, 主治医师。
通讯作者: 薛 刚, Email: xgwj@163.com.

进行探讨。

1 临床资料

例1,患者,男,51岁,因右侧咽喉部疼痛不适2个月余,以“喉肿物”于2004年1月3日就诊。患者无声音嘶哑及痰中带血症状,咽喉部疼痛尤以吞咽时最为明显。疼痛呈慢性钝痛,偶呈针刺样可放射到同侧耳部。查体:会厌正常,右侧声带上方、右侧杓状软骨内侧可见局部隆起,瘤体表面黏膜光滑,双侧声带运动良好。颈部未触及肿大淋巴结,胸片、颈部及肝胆B超、心电图均未见异常。术前病理诊断:喉类癌。免疫组化结果:AE1/AE3(++)、NSE(+)、CK(+)、Actin(-)、HMB45(-)、Mg(-)。2004年1月8日在全麻下行气管切开喉肿物扩大切除,完整切除肿物组织,安全缘予以电刀充分烧灼。术后患者每半年复查1次,目前病情平稳,未发现局部及远处转移征象。

例2,患者,女,69岁,因咽痛1年,声音嘶哑4个月以“喉肿物”于2010年5月10日收入院。患者咽痛呈慢性钝痛,尤以吞咽时最为明显,声音嘶哑呈持续性,进行性加重,尤以过度用嗓后最为明显,无呼吸困难,无痰中带血,无饮酒吸烟史。查体:颈部淋巴结未触及肿大。纤维喉镜检查:会厌舌面正常,会厌喉面前联合上方见类圆形暗红色瘤体,呈结节状,直径约1cm,表面较光滑,双侧室带、声带无充血及水肿,双侧声带运动尚可。辅助检查:胸片、颈部及肝胆B超、心电图均未见异常。当时根据肿瘤的部位、形态,初步诊断为“喉部肿瘤(血管瘤)”。2010年5月13日全麻下行支撑喉镜下喉肿瘤切除术,术中感觉肿物质较韧,出血不多。为防止术后出血及复发,又以电刀对其基底部充分烧灼。术后病理回报:喉神经内分泌癌(类癌可能性大)。免疫组化结果:LCA(-)、EMA(灶+)、Actin(-)、CgA(+)、CD38(-)、CK8/18(+)、P63(-)、Syn(+)、CK5/6(-)。建议患者行喉全切除术及放、化疗,患者拒绝继续进行治疗。术后

3个月随访,患者声音嘶哑,咽痛症状明显好转,未诉其它不适症状,查体:双侧声带表面光滑,运动良好,前联合处无复发征象,胸片正常。目前仍在继续随访中,并建议其尽快进行下一步治疗。

2 讨论

2.1 LNEC的临床特点

LNEC多发于45~80岁的中老年男性患者,男女之比为4:1。主要症状为咽喉部疼痛不适,声嘶,吞咽困难,颈部肿块等,也有少数患者以皮肤结节就诊。部分患者有皮肤潮红、腹泻、腹痛、哮喘和心悸等副癌综合症的表现。肿瘤主要位于声门上区(占88%)^[3],多见于会厌部及杓状软骨部,可累及喉室。肿瘤主要呈息肉状或结节状生长,也有呈菜花状、乳头状或疣状生长的。例1曾以“咽喉炎”、“中耳炎”、“舌咽神经痛”就诊进行治疗多日,效果欠佳。

因喉部神经内分泌癌在临床中非常罕见,且其早期临床特征多不典型,尤其是位于会厌喉面呈息肉状或结节状生长的肿瘤,与喉部其他恶性肿瘤多呈菜花型、溃疡型等临床改变有很大区别,极易误诊为良性肿瘤。例2女性患者,无饮酒吸烟史,肿瘤位于会厌喉面,类圆形,表面较光滑,呈暗红色外观,如果忽略其咽痛症状,单以声音嘶哑判断,极易误诊为喉部良性肿瘤(血管瘤)。回顾病史,患者咽痛1年,反复发作,用药不见好转,肿物未侵及声带,却声音嘶哑明显。术中切除肿瘤时感觉肿瘤质韧,出血不多,与血管瘤切除时出血较多的特征有异。术者虽对肿瘤基底部行电刀烧灼,但手术范围不够。术后3个月随访,虽未见转移及复发,但仍需长期随访。

2.2 LNEC的起源及诊断

喉神经内分泌癌的起源至今还不十分清楚。有研究发现喉鳞状上皮黏膜中有嗜银细胞,涎腺和喉黏膜下的小腺体也有嗜银细胞存在,而人喉的声门上区有丰富的小涎腺组织,肿瘤很可能起源于这些部位的嗜银细胞。

以往LNEC的诊断主要依赖光学显微

镜, 诊断较为困难, 近 10 年来随着免疫组织化学技术的广泛应用, 为 LNEC 的诊断带来新的途径。本文 2 例患者均经免疫组织化学技术确诊。此肿瘤对上皮性和神经内分泌性多种抗体有表达, 最常见的免疫表达蛋白是细胞角蛋白 (CK) 和嗜铬颗粒蛋白 A (CgA), 其次有神经特异性烯醇酶 (NSE)、突触素 (Syn)、上皮膜抗原 (EMA)、癌胚抗原 (CEA) 和降钙素, 偶见有 S-100、胃泌素及 HCG 等表达。

2.3 LNEC 的鉴别诊断

LNEC 应与以下疾病相鉴别: ①低分化鳞癌。喉神经内分泌癌在出现鳞癌分化特征时, 往往与低分化鳞癌很难鉴别, 因喉部恶性肿瘤绝大部分是鳞癌。组织学上喉神经内分泌癌缺乏明显的鳞状或腺样结构, 嗜银染色阳性; 电镜检查少数细胞胞浆中含神经内分泌颗粒。②甲状腺髓样癌。甲状腺髓样癌和 LNEC 在组织形态、组织化学、免疫组织化学及超微结构上都十分相似, 在无原发部位证据时区别十分困难。仅有的明确鉴别参数是血清降钙素的水平, 几乎所有转移的甲状腺髓样癌患者, 血清降钙素水平均提高, 而 LNEC 无一例提高。另外, 免疫组化染色显示喉不典型类癌除能表达细胞角蛋白外, 还表达多种神经内分泌标志物。③喉副神经节瘤, 此肿瘤发生部位在声门上或声门下的血管球体处, 其体积和生长方式相似于 LNEC, 也位于黏膜下, 伴或不伴有表皮浸润。但副神经节瘤患者临床无一例有喉部疼痛症状, 在活检时都有严重的局部出血。鉴别靠免疫组化, 除神经内分泌标记 (NSE、CgA、Syn) 阳性表达外, 角蛋白阴性, 支持细胞 S-100 蛋白阳性表达。④喉黑色素瘤。喉黏膜上皮基底层、黏膜下浅基层有黑色素细胞, 可发生黑色素瘤。此瘤一般呈息肉状生长, 免疫组化染色 HMB-45 阳性, 而 LNEC 为阴性。电镜下黑色素瘤的特征表现为胞浆中含黑色素小体。⑤恶性淋巴瘤。恶性淋巴瘤易与低分化神经内分泌癌混淆。前者瘤组织中有大量异型淋巴样细胞弥漫浸润, 成分较单一。瘤细胞表达 LCA 及 B 或 T 细胞标记可与之鉴别。

2.4 LNEC 的分类及治疗

喉神经内分泌癌是一种十分少见的类癌, 是近 20 年来才被认识的一种类癌。2005 年 WHO 提出了统一的分类标准, 根据组织学形态表现分为 4 个亚型, 分化好的神经内分泌癌 (典型类癌); 中度分化的神经内分泌癌 (非典型类癌、大细胞神经内分泌癌); 未分化的神经内分泌癌 (小细胞神经内分泌癌); 副神经节瘤 (嗜铬细胞瘤)^[4]。根据肿瘤来源不同, 又将前三类归类为上皮源性肿瘤, 后一类归为神经源性肿瘤。其中真正典型类癌罕见^[5], 且多是男性, 很少发生淋巴结转移, 外科手术切除效果良好。病例 1 患者手术切除范围不大, 颈部淋巴结未触及肿大, 术后随访情况良好。应该属于典型类癌。而非典型类癌是最常见的喉神经内分泌癌, 其治疗同声门上喉癌, 治疗主要以手术切除 (部分喉或全喉) 为主。此类型易发生转移, 无论是否已发生淋巴结转移, 均应行颈部淋巴结清扫^[6], 典型类癌和非典型类癌对放疗和化疗均不敏感。非典型类癌 5 年, 10 年生存率分别为 48%、30%^[6], 一旦转移, 预后差, 最常见的死因为远处转移, 因此有人主张对喉肿瘤采取保守性切除^[7]。小细胞神经内分泌癌症状多为声音嘶哑, 侵犯鼻咽部早期有咽痛症状, 质硬, 预后最差, 可早期侵犯周围组织和通过血行及淋巴道远处转移, 2 年和 5 年生存率分别为 16%、5%, 73% 的患者死于远处转移, 平均生存时间为 9.8 个月^[8]。本型局部切除罕见治愈, 治疗上应结合放疗和化疗, 常用的化疗药有环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、氨甲蝶呤和环己亚硝脲。

参考文献:

- [1] Cuzzourt JC, Pezold JC, Dunn CW, et al. Typical Carcinoid tumour of the larynx occurring with otalgia: A case report [J]. *Ear Nose Throat J*, 2002, 81(1): 40-43.
- [2] 陶兴罡, 刘思良, 孙和国. 喉神经内分泌癌 1 例 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2008, 14(6): 473.
- [3] Markowski J, Gierek T, Kajor M, et al. Neuroendocrine carcinoma of the larynx, review of literature and report of 2 own Cases [J]. *Otolarygol*, 2003, 57(2): 291-294.

(下转第 203 页)