

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524489

· 病案报道 ·

# 喉神经内分泌非典型类癌 1 例

龚小蓉<sup>1</sup>, 卢镇章<sup>1,2</sup>, 吴楚城<sup>1</sup>, 王爽<sup>1</sup>, 苗北平<sup>2,3</sup>

(1. 深圳大学附属华南医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东深圳 518111; 2. 深圳市耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心, 广东深圳 518111; 3. 深圳市第二人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东深圳 518111)

中图分类号: R767.6

神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)常原发于胃肠道、下呼吸道系统, 喉神经内分泌癌(laryngeal neuroendocrine carcinoma, LNEC)属于非典型部位 NEC, 是一种具有侵袭性且可能广泛转移的恶性肿瘤, 在临床上少见。本文报道了 1 例深圳大学附属华南医院耳鼻咽喉头颈外科收治的 76 岁男性患者, 术后病理确诊中分化 LNEC, 非典型类癌。术后随访 3 个月, 未见肿瘤复发, 并通过相关文献复习, 总结 LNEC 发病特点、临床表现、鉴别诊断、病理、治疗方法及预后等。

## 1 临床资料

患者, 男, 76 岁, 因反复发作性咽喉部疼痛 2 个月余, 于 2024 年 7 月 27 日入院, 2 个月前无明显诱因出现咽喉部疼痛, 间断性反复发作, 无呼吸困难, 无吞咽梗阻感, 既往有吸烟、饮酒史 40 余年, 考虑舌咽神经痛, 收住院拟行舌咽神经阻滞术, 术前常规电子喉镜检查见左侧杓区会厌襞后段见光滑半球形新生物, 黄豆大小, 呈淡红色, 内达杓间区, 外达左侧梨状窝内侧壁, 肿物表面黏膜尚光滑(图 1)。喉部 MRI 平扫+增强提示: 咽喉肿物, 边缘模糊, 范围约 11 mm × 12 mm × 15 mm, 增强扫描呈不均匀强化, 左颈部 IV 区淋巴结稍大, 大小约 7 mm × 9 mm, 提示喉癌可能(图 2)。鉴于咽喉肿物性质未明确, 且可能与咽痛相关, 遂在全麻支撑喉镜下行咽肿物等离子切除术。术后病理示: 结合形态及免疫组化符合神经内分泌肿瘤, 非典型类癌(中分化型 NEC)。免疫组化: CKPan(AE1/AE3, +)、CD56(+), CgA(+), Syn(+), CK5/6(-), CK7(部分+), p63

(-), LCA/CD45(-), Vimentin(+), CD99(-), FLI-1(-), Ki67(热点区 10%+), p53(野生型), HMB45(-), CD34(-), SNA(-), S-100(-), CD117(-), 典型图片见图 3。术后咽痛缓解, 并行全身 PET-CT 检查未见肿瘤转移征象, 术后 3 个月复查喉镜: 左侧杓会厌襞 NEC 切除术后, 术区黏膜表面光滑, 未见肿瘤复发(图 4)。

## 2 讨论

NEC 根据组织病理学来源分为神经源性和上皮源性, 神经源性主要原发于肾上腺髓质和副神经节, 上皮源性主要原发于胃肠道(约 70%)及下呼吸道系统(约 25%), LNEC 很少见, 仅占咽喉部非鳞状细胞癌的 0.3%<sup>[1]</sup>, 男女比例约 3:1, 与吸烟有关, 发病机制尚未明确, 可能与人乳头状瘤病毒感染有关<sup>[2]</sup>。LNEC 病变部位 80% 以上位于咽喉声门上区如会厌、披裂、杓状软骨等部位, 病变范围通常会累及一侧杓会厌襞<sup>[3]</sup>, 也有少数报道发生于声门下的 LNEC<sup>[1]</sup>。本例患者为老年男性, 有长达 40 余年的吸烟病史, 病变部位在声门上的杓会厌皱襞后段, 与文献报道中 LNEC 的好发人群和好发部位相符。

LNEC 的临床表现多样, 可表现为咽喉异物感、梗阻感、声音嘶哑、颈部肿块、咽痛、呼吸困难等, 与肿瘤大小、性质和累及范围有关, 少数患者会出现如发热、腹泻、肌肉痉挛等副癌综合征(paraneoplastic syndromes, PNS)表现, PNS 是肿瘤患者非转移性的全身性表现, 在 LNEC 中少见(约 2.3%), 多见于低分化型(小细胞或大细胞型)LNEC, 出现 PNS 多提示预后不良<sup>[4]</sup>。另外, Dunn 等<sup>[5]</sup>报道以多发皮肤

基金项目: 深圳市耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心资助项目(20220819120540004-006)。

第一作者简介: 龚小蓉, 女, 硕士, 主治医师。

通信作者简介: 苗北平, 男, 博士, 主任医师。

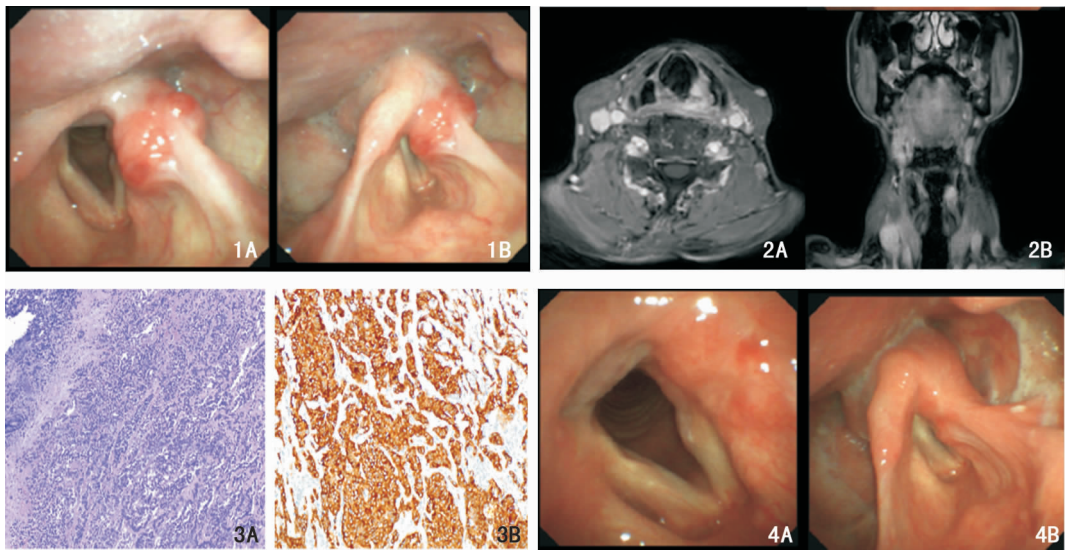


图1 术前喉镜示咽喉左侧杓会厌后段见肿物 1A:声带展开位;1B:声带闭合位 图2 术前MRI 2A:水平位;2B:冠状位 图3 病理检查 3A:HE  $\times 100$ ;3B:免疫组化  $\times 200$  图4 术后3个月复查喉镜未见肿瘤复发 4A:声带展开位;4B:声带闭合位

病变引起疼痛为主诉,最终PET-CT原发灶位于咽喉的大细胞型LNEC。Khaw等<sup>[6]</sup>报道了以颈部疼痛和吞咽困难为主诉的中分化LNEC患者。谭雅丹等<sup>[7]</sup>发表了误诊为原发性舌咽神经痛的喉神经内分泌瘤患者。本例患者以发作性不能缓解的咽痛为主,因此,咽痛在LNEC的临床表现中似乎更为突出,但由于此临床病例较少,缺乏大样本数据证实,后续可进一步进行数据整理分析验证并探讨可能的机制。

LNEC喉镜检查多数能发现咽喉部异常生长肿瘤,但与咽喉部囊肿、乳头状瘤、鳞癌等难以区分,其他影像学CT、MRI、PET-CT等可协助诊断,显示病变范围及周围组织受累情况,为临床提供更多依据,因LNEC临床表现无明显特异性,需要与以下疾病相鉴别:①乳头状瘤。最常见的咽喉良性肿瘤,恶变率低,单发或多发,镜下可见肿瘤乳头状生长,病理无明显核分裂象,一般不侵犯基底组织;②喉癌。好发于喉各个部位,分为菜花型、结节型、浸润型、溃疡型等4种类型,病理多数为鳞状上皮细胞癌,但免疫组化Syn、CD56、CgA、NSE、CD57、p63、p40等神经上皮源性标志物阴性<sup>[8]</sup>;③喉血管瘤。肿瘤表面一般可见增粗的紫红色迂回血管纹,触之易出血,病理下可见丰富脉管组织及血细胞;④副神经节瘤。生长缓慢的良性肿瘤,罕见恶变,来源于胚胎神经嵴细胞的一种神经内分泌肿瘤,发生于头颈部的一般称为头颈部副神经节瘤,上皮细胞标志物表达阴性,可与

类癌鉴别<sup>[9]</sup>;⑤其他转移癌。原发部位罕见转移癌,需通过免疫组化鉴别。

目前LNEC病理学诊断取决于免疫组化,其中特异性分子标志物包括:上皮源性标志物如CKpan、CK8/18、CEA、TTF-1、EMA等,神经源性标志物如CgA、CD57、Syn、CD56、NSE等,一项回顾性研究证实神经内分泌分化的关键转录因子胰岛细胞瘤相关蛋白1可作为新的标志物,对诊断LNEC具有较高的敏感性和特异性,并与肿瘤分化程度密切相关<sup>[10]</sup>,为临床病理诊断提供了新的依据。2017年WHO头颈部肿瘤分类第四版中,在病理组织学上,将LNEC分为3类:①高分化型(典型类癌)。肿瘤细胞排列紧密呈巢状,圆形或梭形,异型性小,核分裂少,免疫组化标记Syn、CD56、CgA、NSE、CD57、p63、p40阳性;②中分化型(非典型类癌)。细胞排列呈巢状,呈大小不一的圆形或多边形;③低分化型(小细胞或大细胞型)。恶性程度最高,易发现局部侵犯和远处转移<sup>[2]</sup>。大多数文献报道LNEC病理类型为中分化型非典型类癌<sup>[11]</sup>,但大样本Meta分析显示,小细胞低分化型LNEC比例稍高于中分化型<sup>[12]</sup>,说明中分化和低分化均可为LNEC的常见病理类型。本例患者中上皮源性标志物CKpan、神经源性标志物Syn、CD56、CgA表达阳性,提示病理诊断为NEC,根据肿瘤细胞形态判断属于LNEC中分化型。

LNEC的治疗与病理分型密切相关,基于不同

病理分化类型对于放化疗敏感性差异,大多数学者认为高分化型 LNEC 手术切除为主,如有颈部淋巴结转移则同时行颈淋巴结清扫术,低分化型 LNEC 对放/化疗敏感,可优先选择放/化疗后手术,化疗方案选择可参考肺部 NEC,并定期随访,如复发或转移,可再次行放/化疗或手术。中分化型 LNEC 具有潜在远处转移特性,提倡手术、放疗、化疗于一体的综合治疗,能达到更好的预后<sup>[6]</sup>。不同病理类型预后差异,高分化型 LNEC 5 年生存率接近 100%,中分化型约为 53%,低分化型为 15%~19%<sup>[3]</sup>,低分化型 LNEC 易向颈部淋巴结局部扩散和肝、肺、骨骼甚至皮肤转移<sup>[5]</sup>。本例患者术后病理为中分化型,术后 PET-CT 未见全身组织受累情况,术后 3 个月喉镜未见肿瘤复发,目前治疗效果满意。因中分化型 LNEC 具有潜在转移扩散的特性,需密切随访追踪留意病情变化,并进行相应治疗。

综上所述,原发于喉的 NEC 临床罕见,表现多为咽喉异物感、梗阻感、声音嘶哑、颈部肿块、咽痛、呼吸困难等不适,特别是咽痛常规治疗无缓解者,检查提示咽喉肿物,除考虑常见咽喉肿瘤外,应当警惕 LNEC 的可能,最终确诊需要病理免疫组化,多数 LNEC 病理类型为中分化或低分化型。中分化或高分化型 LNEC 以手术治疗为主、放/化疗为辅,低分化型行放/化疗及手术的综合治疗,总之,个体化治疗方案能改善患者预后。

参考文献:

[1] Das D, Sharma V, Mishra N, et al. Laryngeal neuroendocrine carcinoma[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2024, 1(1):1-5.  
 [2] 刘其鑫,申霖,申良方. 喉大细胞神经内分泌癌 1 例[J]. 中国

耳鼻咽喉头颈外科, 2022, 29(7):468.  
 [3] 罗彬,谢民强,郭杰峰. 喉部不典型类癌一例[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(4):408-410.  
 [4] Ferlito A, Rinaldo A, Bishop JA, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with laryngeal neuroendocrine carcinomas: Clinical manifestations and prognostic significance[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 3(27):533-536.  
 [5] Dunn A, Broadfoot BG, Hunt J, et al. Metastatic laryngeal large cell neuroendocrine carcinoma: A rare case of presentation and extreme tumor burden[J]. J Cutan Pathol, 2017, 45(3):229-233.  
 [6] Khaw CT, Rashid RA, Gan KL, et al. Moderately-differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx: A case report and literature review[J]. Pediatr Med Rodz, 2019, 4(15):412-415.  
 [7] 谭雅丹,艾金刚,李维,等. 误诊为原发性舌咽神经痛的喉神经内分泌瘤 1 例[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2024, 30(3):50-51.  
 [8] 汤英姿,亮吕,于晓东,等. 喉神经内分泌癌 2 例[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 8(37):1015-1016.  
 [9] 陈晴,徐允良. 咽喉部副神经节瘤 1 例[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2022, 29(10):677-678.  
 [10] Yuan C, Jiao F, Zhai C, et al. Application of INSM1 in Diagnosis and Grading of Laryngeal Neuroendocrine Carcinoma[J]. Laryngoscope, 2021, 131(10):E2662-E2668.  
 [11] Tummid S, Kothari K, Agnihotri M. Cutaneous metastasis of laryngeal neuroendocrine carcinoma: A Case Report[J]. Indian J Surg Oncol, 2019, 10(3):563-566.  
 [12] 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, 1002(110):707-715.

(收稿日期:2024-11-25)

本文引用格式:龚小蓉,卢镇章,吴楚城,等. 喉神经内分泌非典型类癌 1 例[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025, 31(6):107-109. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524489