

喉神经内分泌癌临床病理的研究进展

吴梅娟, 梁 忠

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:喉神经内分泌癌是一种少见的恶性肿瘤,根据细胞形态及生物学行为分为类癌、非典型类癌、大细胞神经内分泌癌及小细胞神经内分泌癌。本文对该肿瘤的病因、临床表现、免疫组化特征、鉴别诊断、治疗预后等方面的研究进展进行简要综述。

关键词:喉肿瘤;神经内分泌;免疫组织化学

中图分类号:R739.65 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2018)06-0460-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.06.A011

Clinical and Pathological Progress of the Laryngeal Neuroendocrine Carcinoma

WU Mei-juan, LIANG Zhong

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Laryngeal neuroendocrine carcinoma is a rare malignant tumor. According to morphology and biological behavior, neuroendocrine carcinoma are divided into carcinoid, atypical carcinoid, large cell neuroendocrine carcinoma and small cell neuroendocrine carcinoma. In this paper, the etiology, clinical features, immunohistochemical features, differential diagnosis, treatment prognosis and progress of the tumor are reviewed.

Key words: laryngeal neoplasms; neuroendocrine; immunohistochemistry

神经内分泌癌是一种起源于上皮型神经内分泌细胞,能合成和分泌胺及多肽类激素的恶性肿瘤。神经内分泌细胞根据起源不同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发生于全身许多器官和组织,好发于胃肠道、胰腺、支气管和肺,喉的神经内分泌癌非常少见,约占喉肿瘤的0.3%~0.5%,1969年Goldman等^[1]报道了首例喉非典型类癌。喉神经内分泌癌的分类、命名及分级随着学者对该肿瘤的生物学行为及组织学特征的不断认识而改变及更新。基于肿瘤细胞分化程度及细胞大小分成4个亚型^[2,3]。2017年WHO蓝皮书将喉神经内分泌癌分为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)和分化差的神经内分泌癌(包括小细胞神经内分泌癌及

大细胞神经内分泌癌)^[4],与Mills等^[5]2002年提出的分类一致。van der Laan等^[6]的Meta分析显示436例喉神经内分泌癌中5.3%为典型类癌,37.4%为非典型类癌,41.9%为小细胞神经内分泌癌,6.7%为大细胞神经内分泌癌,约8.7%为未明确类癌。不同病理类型所占比例各文献报道不一致,有报道称非典型类癌在4种病理类型中所占比例最高。2017版与2005版WHO蓝皮书相比变化最大的是大细胞神经内分泌癌,2005版WHO蓝皮书将大细胞神经内分泌癌归类为非典型类癌/中分化神经内分泌癌,Ⅱ级;因其独特的组织形态学及不良预后,2017版WHO蓝皮书将其归类为低分化神经内分泌癌,Ⅲ级^[7]。除了这些纯粹的神经内分泌肿瘤,还有一些罕见病例由神经内分泌和非神经内分泌成分组成,尽管目前它们还不属于独立的病种。喉神经内分泌癌发病率低,国内外文献多以个案报道为主,现就喉神经内分泌癌的临床特点、病理诊断及鉴别诊断进展

收稿日期:2018-04-27;修回日期:2018-05-15

通讯作者:梁忠, E-mail: liangzhong@zjcc.org.cn

做一综述。

1 喉神经内分泌癌的病因

喉癌的发生与吸烟、饮酒、病毒感染、性激素水平、慢性炎症刺激等多种因素有关。据统计约 95% 的喉癌患者有长期吸烟史。吸烟者患喉癌的危险度是非吸烟者的 3~39 倍。研究发现吸烟可导致 P53 基因突变。Giordano 等^[8]认为神经内分泌癌的致病机理之一是 P53 抑癌基因的突变导致免疫组化 P53 蛋白过度表达。HPV 感染在喉神经内分泌癌的致病研究也备受关注。Halmos 等^[9]研究发现在 10 例喉神经内分泌癌患者中有 2 例患者 HPV DNA 呈阳性表达,认为 HPV 感染可能与喉神经内分泌癌的发生有关。喉癌的发病率男性明显高于女性。亦有文献报道雄激素水平及其受体可能与喉癌的发病有关^[10]。此外喉神经内分泌癌还与喉部慢性炎症、有害化学物质刺激、饮食种类、肿瘤病史及环境因素等有关。

2 喉神经内分泌癌的临床特点

喉神经内分泌癌的临床表现无特异性,好发于长期吸烟的老年男性,男、女性之比约 4:1,尤以 60~70 岁高发,90% 以上位于声门上区,包括会厌、杓会厌皱襞及假声带。声门上区多发的原因是因为此处富含神经内分泌细胞。喉神经内分泌癌的临床表现与病理分型及生长部位密切相关。多表现为吞咽困难、声嘶、喉痛、喉哽咽感,而脸红、腹泻等类癌综合征症状不常见^[11]。喉典型类癌最不常见,一般症状持续 3 周~4 年,通常表现为声音嘶哑,病情进展缓慢,肉眼观多为息肉样或结节状肿块,肿块表面黏膜光滑,无溃疡或坏死。非典型类癌在喉神经内分泌癌较多见,早期病变临床表现与典型类癌相似,伴或不伴黏膜溃疡,Woodruff 等^[12]报道 43% 的患者有颈部淋巴结转移,22% 转移到皮肤及皮下组织,44% 有远处转移(肺、骨、肝等),副肿瘤综合征罕见。喉低分化神经内分泌癌以小细胞神经内分泌癌多见,小细胞神经内分泌癌常表现为声音嘶哑,肿块表面粗糙,常伴溃疡、坏死,恶性程度高,发展快,早期即可侵犯周围组织或远处转移,发现原发灶时,约 50% 已发生远处转移^[13]。常见转移部位为颈淋巴结、肝、肺及骨

髓,预后差。Ferlito 等^[14]通过检索文献发现共有 10 例患者报道与喉部神经内分泌癌相关的副肿瘤综合征。其中 9 例死亡,1 例肝转移,出现副肿瘤综合征的患者预后差。

3 喉神经内分泌癌的病理形态学特征

3.1 典型类癌

喉典型类癌与肺类癌在形态学、免疫组化、超微结构上均相似。镜下肿瘤细胞均匀一致,为小细胞,核居中,通常圆形,极少或无分裂相及坏死,胞浆具有中等量呈细颗粒状(盐和胡椒粉)染色质,可见小核仁^[15]。肿瘤排列呈实性巢状、缎带状和花边状,亦可呈弥漫片状,少数呈假乳头状或真乳头状排列。血管丰富,间质可见明显玻璃样变,偶尔类癌中可见核多形性,但无坏死或核分裂。

3.2 非典型类癌

非典型类癌瘤细胞排列以大的巢片状结构为主,瘤细胞通常较典型类癌大,形态相对不规则,核仁明显,常见点状坏死及淋巴管、血管侵犯,坏死通常与表面溃疡相关。区别典型类癌和非典型类癌遵循肺神经内分泌肿瘤分类标准。包括核分裂计数及有无坏死。典型类癌表现为核分裂计数 $<2/10\text{HPF}$,缺乏任何坏死的证据,非典型类癌核分裂计数 $2\sim10/10\text{HPF}$ ^[16]。

3.3 大细胞神经内分泌癌

大细胞神经内分泌癌是具有神经内分泌分化的高级别肿瘤。镜下肿瘤细胞较大且多形性明显,胞质丰富,泡状核,核型改变是其主要形态学特征^[17]。肿瘤细胞比非典型类癌细胞大,核分裂相($>10/10\text{HPF}$),核分级和坏死程度与非典型类癌相似。部分细胞似基底细胞样,核染色深,短梭形或卵圆形,染色质细或粗颗粒状,经常可见大核仁。目前国际分类认为这种病变比不典型类癌更具浸润性。大细胞神经内分泌癌是 4 种类型中最少见的类型。Kusafuka 等^[18]收集了日本静冈癌症中心医院 2002~2009 年间手术切除的 814 例头颈部黏膜癌病例,头颈部大细胞神经内分泌癌仅 8 例,其中喉 4 例,口咽 3 例,下咽 1 例。

3.4 小细胞神经内分泌癌

典型的小细胞神经内分泌癌肿瘤细胞小,圆形

或卵圆形,相似于淋巴细胞。核细颗粒状或深染,核仁不明显,分裂相常见,胞浆极稀少,以致在常规切片中不易见到。某些病例瘤细胞拉长呈纺锤形。可见较多坏死。活检切片中容易见到人工假象,表现为细胞拉长、变形、挤压和染色质弥散,增加了诊断的难度。

4 电镜表现

电镜下可见细胞内神经内分泌颗粒,神经内分泌颗粒多位于外周细胞质,据报道典型类癌的肿瘤细胞内含大量膜包被的电子致密的神经内分泌颗粒,大小约 90~230nm;非典型类癌的颗粒大小约 70~420nm;小细胞神经内分泌癌细胞内神经内分泌颗粒较少,大小约 50~200nm。

5 喉神经内分泌癌的免疫组化特点

5.1 传统神经内分泌标志物

目前所有神经内分泌抗原都可以通过免疫组织化学方法进行检测,但是还没有一种标志物可以单独有效判断神经内分泌分化,因此形态上怀疑神经内分泌癌通常会选择一组神经内分泌标志物来明确诊断,包括 CD56、CGA(嗜铬素 A)、SYN(突触素)。神经内分泌标志物表达随着肿瘤细胞分化程度有所不同,分化好则表达强,反之表达弱或不表达。有统计显示在类癌(包括典型类癌、不典型类癌)、小细胞神经内分泌癌、大细胞神经内分泌癌中 SYN 表达率分别为 91%、54%、87%;CGA 的表达率分别为 93%、37%、69%;CD56 的表达率分别为 76%、97%、92%,可见 CD56 对于高级别肺神经内分泌肿瘤有较高的表达率,SYN 和 CGA 在类癌中是较好的标志物^[17]。Lewis 等^[19]的一组 214 例包含口咽、口腔、喉及下咽鳞状细胞癌的实验表明神经内分泌免疫组化具有高度特异性,214 例鳞状细胞癌中无一例表达 CGA,SYN 及 CD56 的表达率分别为 0.9%和 2.3%。与 SYN 及 CGA 相比,CD56 是最为敏感但缺乏特异的神经内分泌标志物,任何怀疑神经内分泌癌,如果仅仅 CD56 阳性,必须格外谨慎。运用这几个神经内分泌标志物联合鳞状细胞癌特异性的标志物 P40 和 CK5/6 可将大细胞及小细胞神经内分泌癌和部

分化差的鳞状细胞癌鉴别,不过任何标志物的灵敏度和特异性都不是绝对的,必须结合肿瘤细胞的形态学特征综合分析。

5.2 胰岛素瘤相关蛋白 1(INSM1)

INSM1 是一种新近认识到的对于不同部位神经内分泌分化肿瘤敏感而特异的转录因子,Rooper 等^[20]总结约翰霍普金斯医院头颈部不同部位及组织学分级的 97 例神经内分泌肿瘤及 626 例非神经内分泌肿瘤的研究显示,INSM1 在绝大多数高级别神经内分泌肿瘤中是阳性的(灵敏度为 95.8%),而在几乎所有非神经内分泌肿瘤中呈阴性表达(特异性为 97.6%),其灵敏度和特异性均优于传统的神经内分泌标志物,特别适用于高级别神经内分泌癌的诊断,因此推荐将 INSM1 作为神经内分泌分化的一线标记。

5.3 转录因子(ASH1)

ASH1 最近研究证明是肺及肺外神经内分泌癌的标志物。ASH1 几乎总表达于神经内分泌癌而不表达于神经内分泌瘤。因为这个原因 ASH1 被提议作为分化差神经内分泌肿瘤的标志物^[21],同样对于形态学破坏的小活检组织,鉴别分化好及分化差的神经内分泌肿瘤也具有挑战性^[15]。

6 神经内分泌癌的鉴别诊断

喉神经内分泌癌常呈息肉状、结节状生长方式,且部分肿瘤黏膜光滑,与喉常见的恶性上皮性肿瘤多见的菜花状或溃疡状生长方式有很大的区别,容易被误诊为良性肿瘤。此外需除外转移性病变更可能。喉神经内分泌癌的鉴别诊断主要有低分化鳞状细胞癌、恶性黑色素瘤、副神经节瘤、淋巴瘤及转移性或浸润性甲状腺髓样癌等。

6.1 大细胞神经内分泌癌

大细胞神经内分泌癌是喉神经内分泌癌中最少见的类型,是独特的临床病理类型,其侵袭性强、预后差,因此与非典型类癌及低分化鳞状细胞癌区别开来尤为重要,当大细胞神经内分泌癌形态与非典型类癌类似时,如果核分裂计数>10/10HPF,原则上仍应诊断为大细胞神经内分泌癌^[22]。活检标本组织量少且伴有挤压,影响到观察核形态及核分裂计数,此时可借助于 Ki-67 染色。非典型类癌 Ki-67 阳性

指数通常小于 20%，而大细胞神经内分泌癌 Ki-67 阳性指数高，通常大于 50%。Kusafuka 等^[18]一组头颈大细胞神经内分泌癌病例显示 Ki-67 阳性指数高，平均大于 90%，研究中 8 例头颈部神经内分泌癌大多数开始诊断为基底样鳞状细胞癌，其与鳞状细胞癌的鉴别诊断前文已述及。大细胞神经内分泌癌表达两种或三种传统的神经内分泌标志物 (CD56、CGA 和/或 SYN)。

6.2 转移性或浸润性甲状腺髓样癌

非典型类癌通常要与副节瘤、恶性黑色素瘤及转移性甲状腺髓样癌鉴别，尤其是甲状腺髓样癌，非典型类癌和甲状腺髓样癌两者免疫组化表达有交叉，均可以表达 SYN 和 CEA，部分非典型类癌表达降钙素 (CT)，这增加了诊断难度。此时结合甲状腺转录因子 (TTF1) 可资鉴别，TTF1 在甲状腺髓样癌中表达模式强而弥漫，而在喉非典型类癌中不表达、弱表达或局灶表达。此外，虽然两者均表达降钙素，甲状腺髓样癌通常伴有血清降钙素水平升高，而喉非典型类癌血清降钙素水平基本正常^[23]。

6.3 副神经节瘤

副神经节瘤好发于喉的血管球体部，女性多发，男、女性比例约为 1:3，声门上型居多，病变位于黏膜，伴或不伴表皮浸润，局部切除后预后好。病理组织学特点是镜下观察到瘤细胞呈巢状分布，间质丰富，患者不伴有喉部疼痛的症状，副神经节瘤低分子量 CK 阴性，S-100、甲硫啡肽和神经胶质原纤维酸性蛋白 GFAP 呈阳性反应^[24]。

7 治疗及预后

喉神经内分泌癌的治疗多采用手术切除联合放化疗的综合治疗，不同病理类型、不同分期的具体治疗方案不同。

典型类癌是喉神经内分泌癌最不常见的亚型。它们几乎完全是 I 期声门上肿瘤。Soga 等^[25,26]进行了 2 项荟萃分析显示类癌的 5 年生存率仅为 48.7%。van der Laan 等^[6]荟萃分析显示类癌的 5 年生存率仅为 40.2%，数据不一致可能与病例数过少有关，治疗上首选喉部分切除或二氧化碳激光切除。

非典型类癌仍好发于声门上，由于易于出现早期转移，30% 的病例发现时就处于进展期，首选的治

疗方法是根治性手术切除。未接受手术者局部复发率为 29.8%。放疗似乎对不典型类癌的治疗无效^[27]，但 Gillenwater 等通过回顾性研究发现少数患者对放化疗仍有效，必要时可联合治疗^[28]。尽管经过充分治疗，多数患者仍会复发 (62.5%)，69.4% 患者出现远处转移。

喉大细胞神经内分泌癌的确切发病率很难评估，因为 WHO 分类难区分非典型类癌和大细胞神经内分泌癌。可以推断出大细胞神经内分泌癌更具侵袭性。生物学行为接近小细胞神经内分泌癌。

喉小细胞神经内分泌癌患者的总生存率差，Pointer 等^[29]分析美国癌症数据库结果显示中位生存期为 17 个月，2 年生存率为 40.9%。Gnepp 等^[30]报道喉小细胞神经内分泌癌患者 73% 死于远处转移，平均生存期仅为 9.8 个月。头颈部局限性小细胞癌的治疗包括手术、放疗及化疗的综合治疗。然而其复发率高，远处转移也常发生，尤其是伴有颈部淋巴结累及者。在非转移性病例中，新辅助、同步或辅助化疗可以减少肿瘤负荷和降低远处转移的风险。

8 小 结

喉神经内分泌癌较罕见，病理亚型分为典型类癌、非典型类癌、小细胞神经内分泌癌及大细胞神经内分泌癌 4 种亚型，诊断依靠病理形态学观察及免疫组化染色，治疗方案依据肿瘤部位、病理类型、分期及有无转移等。因喉神经内分泌癌罕见，需开展多中心临床研究进一步积累经验。

参考文献：

- [1] Goldman NC, Hood CI, Singleton GT. Carcinoid of the larynx[J]. Arch Otolaryngol, 1969, 90(1): 64-67.
- [2] Thompson L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours[J]. Ear Nose Throat J, 2006, 85(2): 74.
- [3] Lewis JS, Spence DC, Chiosea S, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: definition of an entity[J]. Head Neck Pathol, 2010, 4(3): 198-207.
- [4] El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, et al. WHO classification of head and neck tumours[M]. Lyon: IARC, 2017.
- [5] Mills SE. Neuroectodermal neoplasms of the head and neck with emphasis on neuroendocrine carcinomas[J]. Mod

- Pathol, 2002, 15(3):264–278.
- [6] 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.
 - [7] 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(1):23–32.
 - [8] Giordano G, Corcione L, Giordano D, et al. Primary moderately differentiated neuroendocrine carcinoma (atypical carcinoid) of the larynx: a case report with immunohistochemical and molecular study[J]. Auris Nasus Larynx, 2009, 36(2):228–231.
 - [9] Halmos GB, van der Laan TP, van Hemel BM, et al. Is human papillomavirus involved in laryngeal neuroendocrine carcinoma? [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270(2):719–725.
 - [11] Gillenwater A, Lewin J, Roberts D, et al. Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma (atypical carcinoid) of the larynx: a clinically aggressive tumor[J]. Laryngoscope, 2005, 115(7):1191–1195.
 - [12] Woodruff JM, Senie RT. Atypical carcinoid tumor of the larynx. A critical review of the literature[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 1991, 53(4):194–209.
 - [13] Capelli M, Bertino G, Morbini P, et al. Neuroendocrine carcinomas of the upper airways: a small case series with histopathological considerations[J]. Tumori, 2007, 93(5):499–503.
 - [14] 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, 273(3):533–536.
 - [15] Uccella S, Ottini G, Facco C, et al. Neuroendocrine neoplasms of the head and neck and olfactory neuroblastoma. Diagnosis and classification[J]. Pathologica, 2017, 109(1):14–30.
 - [16] La Rosa S, Sessa F, Uccella S. Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs): unifying the concept of a heterogeneous group of neoplasms[J]. Endocr Pathol, 2016, 27(4):284–311.
 - [18] Kusafuka K, Abe M, Iida Y, et al. Mucosal large cell neuroendocrine carcinoma of the head and neck regions in Japanese patients: a distinct clinicopathological entity[J]. J Clin Pathol, 2012, 65(8):704–709.
 - [19] Lewis JS, Chernock RD, Bishop JA. Squamous and neuroendocrine specific immunohistochemical markers in head and neck squamous cell carcinoma: a tissue microarray study[J]. Head Neck Pathol, 2018, 12(1):62–70.
 - [20] Rooper LM, Bishop JA, Westra WH. INSM1 is a sensitive and specific marker of neuroendocrine differentiation in head and neck tumors [J]. Am J Surg Pathol, 2018, 42(5):665–671.
 - [21] La Rosa S, Marando A, Gatti G, et al. Achaete-scute homolog 1 as a marker of poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of different sites: a validation study using immunohistochemistry and quantitative real-time polymerase chain reaction on 335 cases [J]. Hum Pathol, 2013, 44(7):1391–1399.
 - [23] Smetak MR, Khariwala SS, Cayci Z, et al. Primary calcitonin-secreting neuroendocrine carcinoma of the larynx-case report and update on current terminology[J]. Otolaryngol Case Rep, 2018, 6:61–65.
 - [24] Googe PB, Ferry JA, Bhan AK, et al. A comparison of paraganglioma, carcinoid tumor, and small-cell carcinoma of the larynx[J]. Arch Pathol Lab Med, 1988, 112(8):809–815.
 - [25] Soga J, Ferlito A, Rinaldo A. Endocrinocarcinomas (carcinoids and their variants) of the larynx: a comparative consideration with those of other sites[J]. Oral Oncol, 2004, 40(7):668–672.
 - [26] Soga J, Osaka M, Yakuwa Y. Laryngeal endocrinomas (carcinoids and relevant neoplasms): analysis of 278 reported cases[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2002, 21(1):5–13.
 - [27] Ferlito A, Lewis JS, Rinaldo A. The evolving management of laryngeal neuroendocrine carcinomas [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2011, 268(9):1247–1248.
 - [28] Gillenwater A, Lewin J, Roberts D, et al. Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma (atypical carcinoid) of the larynx: a clinically aggressive tumor[J]. Laryngoscope, 2005, 115(7):1191–1195.
 - [29] 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(1):92–98.
 - [30] Gnepp DR. Small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx. A critical review of the literature [J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 1991, 53(4):210–219.