

鼻腔鼻窦神经内分泌癌诊治与预后分析

江超武, 纳玉萍, 郭敏, 温巾雅, 刘奔

(昆明医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨鼻腔鼻窦神经内分泌癌的诊断与治疗, 分析影响其生存与预后的相关因素. **方法** 回顾性分析 2007 年 1 月至 2011 年 12 月昆明医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科收治的 14 例鼻腔鼻窦神经内分泌癌患者的诊治经过, 并对其生存状况进行随访分析. **结果** 14 例患者中, 2 例确诊后放弃治疗失访, 其它 12 例患者随访 1~6 a, 5 例随访期内死亡, 6 例随访期内带瘤生存, 1 例随访期内无瘤生存. 单纯鼻内镜下手术切除者 2 例, 1 例术后 21 月死于远处转移, 1 例带瘤生存, 其平均无瘤生存期为 9 月. 手术切除后辅以放疗和/或化疗者 8 例, 随访期内死亡 3 例, 带瘤存活 5 例, 其无瘤生存期平均为 20.25 月. 高选择性血管栓塞、灌注化疗后手术治疗者 2 例, 随访期内均存活, 其无瘤生存期平均为 25.5 月. 分化良好的神经内分泌癌 5 例, 其无瘤生存期平均为 25.5 月; 而分化差的小细胞神经内分泌癌 7 例, 平均无瘤生存期为 14.6 月. T₄N₀M₀ 期患者 6 例, 平均无瘤生存期为 19 月; T₃N₀M₀ 期患者 4 例, 平均无瘤生存期为 12.8 月; T₂N₀M₀ 期患者 2 例, 平均无瘤生存期为 33 月. **结论** 手术辅以放疗和/或化疗是治疗鼻腔鼻窦神经内分泌癌的有效方法, 分化差的小细胞神经内分泌癌预后更差, 早期明确诊断、及时综合治疗是提高疗效改善预后的重要途径.

[关键词] 鼻腔鼻窦肿瘤; 神经内分泌癌; 无瘤生存期; 总生存期

[中图分类号] R739.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2013) 08-0125-04

Diagnosis, Treatment and Prognosis of Sinonasal Neuroendocrine Carcinoma

JIANG Chao-wu, NA Yu-ping, GUO Min, WEN Jin-ya, LIU Ben

(Dept. of E.N.T, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University,
Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To study the diagnosis and treatment of neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses, and analyse the influencing factors of survival and prognosis. **Methods** We retrospectively analyzed the diagnosis and treatment process of 14 patients with sinonasal neuroendocrine carcinoma (SNEC) admitted in The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from 2007 to 2011. All patients were followed up to learn the survival status of them. **Results** All patients were followed up for one year up to six years except 2 patients who gave up treatment. Five patients died and six survived with good tumor control in the followed up period. Two patients received only endoscopy surgery, and one of them died from lung metastasis in 21 months after operation, and the other one survived with good tumor control, the disease free survival (DFS) was 9 months. Eight patients were treated by endoscopy surgery and/or chemo-radiotherapy, three cases died in following-up period, and five of them survived with good tumor control, and the disease free survival was 20.25 months. Two patients with transcatheter arterial infusion chemotherapy survived with good tumor control within the follow up period, and the DFS was 25.5 months. Five patients had moderately differentiated SNEC and DFS was 25.5 months. Seven patients had poorly differentiated SNEC with DFS 14.6 months. Six patients were T₄N₀M₀, four patients were T₃N₀M₀, two patients T₂N₀M₀, and their DFS were 19 months, 12.8 months and 33 month, respectively. **Conclusions** Surgery with radiotherapy and/or chemotherapy is the current treatment method for sinonasal

[作者简介] 江超武 (1969~), 男, 湖南隆回县人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事耳鼻咽喉科临床工作.

neuroendocrine carcinoma. Small cell neuroendocrine carcinoma with poor differentiation displays highly aggressive and poor prognosis. Diagnosis and treatment in early stage is important for good prognosis.

[Key words] Sinonasal tumor; Neuroendocrine carcinoma; Disease free survival; Overall survival)

神经内分泌癌是一种神经内分泌细胞起源的少见恶性肿瘤, 鼻腔鼻窦神经内分泌癌更是少见, 其发生率约为上呼吸道上消化道肿瘤的 3%。由于发病率低, 且治疗方法不统一, 所以临床治疗效果也各有不同。昆明医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科 2007 年 1 月至 2011 年 12 月共收治鼻腔鼻窦神经内分泌癌 14 例, 现就其诊治及生存预后情况作一分析, 以提高耳鼻咽喉科医生对鼻腔鼻窦神经内分泌癌的认识及诊疗水平。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2007 年 1 月至 2011 年 12 月昆明医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科收治的鼻腔鼻窦神经内分泌癌 14 例, 其中男性 11 例, 女性 3 例, 男女比例为 11:3, 年龄最少者 12 岁, 最大者 82 岁, 中位年龄 52 岁。从出现临床症状到最后确诊时间最短 30 d, 最长 360 d, 中位时间 156 d。临床表现主要有鼻塞、鼻出血或涕中带血、脓涕、视力下降、鼻面部肿胀、复视等。根据分化程度病理学上分类 14 例患者中 5 例为分化较好的神经内分泌癌(非典型类癌), 9 例为分化差的小细胞神经内分泌癌。根据肿瘤 TNM 分期: 其中 $T_4N_0M_0$ 期 7 例、 $T_3N_0M_0$ 期 5 例、 $T_2N_0M_0$ 期 2 例。肿瘤的发病部位: 筛窦病变累及鼻腔者 2 例、筛窦病变向前累及额窦、前颅底及鼻腔者 3 例、筛窦病变向后累及蝶窦者 3 例、上颌窦病变者 1 例、蝶窦病变者 1 例, 病变广泛无法区分原发部位者 4 例。

1.2 治疗方法

所有患者根据病变的范围及肿瘤的 TNM 分期选择不同的治疗方法。其中单纯鼻内镜下手术切除者 2 例、手术切除后辅以放疗和 / 或化疗者 8 例, 术前超选择血管栓塞灌注化疗后手术者 2 例, 鼻内镜下活检确诊后放弃治疗失访者 2 例。手术方式主要以鼻内镜下肿物摘除及鼻窦切除为主, 必要时辅以柯陆氏进路上颌窦扩大根治术及鼻腔外侧壁切除术。增效化疗方案为顺铂 30 mg 及 5-氟尿嘧啶 500 mg 各 5 d。放疗均采用三维适形放疗, 总剂量为 60 Gy。介入治疗采用超选择上颌动脉插管卡铂 30 mg、比柔卡星 10 mg 灌注化疗后明胶海绵栓塞, 介入治疗 1 周后行鼻内镜下鼻腔鼻

窦肿瘤摘除及鼻窦切除手术。患者基本情况及临床表现见表 1。

2 结果

2.1 病理类型与临床分期的关系

14 例患者中 5 例为分化较好的神经内分泌癌(非典型类癌), 9 例为分化差的小细胞神经内分泌癌。其中小细胞神经内分泌癌以 T_3 、 T_4 期多见, 分别为 5 例、4 例。非典型类癌中, T_2 期 2 例, T_3 期 1 例, T_4 期 2 例。病变累及眼眶、颅底或颌面部者 5 例均为分化差的小细胞神经内分泌癌。

2.2 治疗方案选择与预后

14 例患者中, 2 例活检确诊后自动出院失访, 其他 12 例根据病变范围及肿瘤 TNM 分期分别选用单纯手术切除、手术切除加放疗或 / 和化疗及高选择性血管栓塞灌注化疗后手术等 3 种不同的治疗方案。单纯鼻内镜下切除者 2 例, 其中 1 例 21 月后死于远处转移, 另 1 例随访期内带瘤生存, 其无瘤生存期平均为 9 月。手术切除后辅以放疗和 / 或化疗者 8 例, 随访期内死亡 3 例, 带瘤存活 5 例, 其中 1 例患者 12 月出现肺转移, 给予肺放疗及化疗后控制良好, 后肺肿瘤复发术后 39 月死亡, 而鼻腔未见复发, 8 例患者其无瘤生存期平均为 20.25 月。高选择性血管栓塞灌注化疗后手术治疗者 2 例, 随访期内均存活, 其无瘤生存期平均为 25.5 月, 见表 2。

2.3 肿瘤分期与预后的关系

14 例患者中, 2 例失访, 其余 12 例 $T_4N_0M_0$ 期患者 6 例, 平均无瘤生存期为 19 月; $T_3N_0M_0$ 期患者 4 例, 平均无瘤生存期为 12.8 月; $T_2N_0M_0$ 期患者 2 例, 平均无瘤生存期为 33 月。

2.4 肿瘤分化与预后的关系

随访 12 例患者中, 分化良好的神经内分泌癌 5 例, 其无瘤生存期平均为 25.5 月, 而分化差的小细胞神经内分泌癌 7 例, 平均无瘤生存期为 14.6 月, 提示小细胞神经内分泌癌更易复发。

3 讨论

神经内分泌癌因肿瘤细胞内神经内分泌颗粒的存在及肿瘤细胞的嗜银特性而得名, 最常见的

表 1 病例基本情况与临床表现

Tab. 1 The general data and clinical symptoms of patients

病例	年龄(岁)	性别	病程(d)	病变部位	鼻塞	出血	脓涕	疼痛	视力	鼻腔肿物	粘膜糜烂	外鼻畸形
1	16	男	20	筛、眶、颅底	-	-	-	-	+	-	-	-
2	62	男	180	筛、鼻腔	+	-	+	-	-	+	-	-
3	66	女	300	筛、颅底、鼻腔	+	+	-	-	-	+	-	-
4	59	男	60	筛、鼻腔、中隔	-	-	-	+	-	+	+	+
5	82	男	90	鼻腔、鼻面部	+	+	-	-	-	+	+	-
6	68	男	60	筛、额	-	+	-	-	-	-	-	-
7	12	女	30	筛、鼻腔	-	-	-	-	-	+	-	+
8	37	男	360	筛、蝶、鼻腔	+	+	+	-	-	-	-	-
9	52	男	30	筛、上、眶、鼻腔	-	-	-	+	-	+	-	-
10	62	男	120	全鼻窦、鼻腔	+	-	-	-	-	+	-	-
11	32	男	50	筛、额、眶	+	-	-	-	-	+	+	-
12	39	男	360	蝶、鼻腔	+	+	-	-	-	+	-	-
13	57	男	60	筛、上、鼻腔	+	-	-	+	-	+	-	-
14	29	女	90	筛、蝶	+	-	-	-	-	-	-	-
合计					9	5	2	3	1	10	3	2

表 2 病例治疗与预后结果汇总

Tab. 2 Results summary of treatment and prognosis in patients

病例	分期	分类	手术	化疗	放疗	转移	复发	无瘤生存期(月)	生存时间(月)
1	T ₄ N ₀ M ₀	poorly	Ess/	+	+	-	+	12	33
2	T ₃ N ₀ M ₀	poorly	ess	-	-	-	+	6	18
3	T ₄ N ₀ M ₀	poorly	ess	+	+	-	+	9	12
4	T ₃ N ₀ M ₀	poorly	no	-	-	-	-	-	-
5	T ₃ N ₀ M ₀	poorly	no	-	-	-	-	-	-
6	T ₃ N ₀ M ₀	poorly	ess	-	+	肺、骨	+	12	18
7	T ₃ N ₀ M ₀	mod	ess	+	+	-	+	21	30
8	T ₄ N ₀ M ₀	poorly	ess	+	+	肺	-	12	24
9	T ₃ N ₀ M ₀	poorly	ess	-	+	-	+	12	18
10	T ₄ N ₀ M ₀	mod	ess	-	-	-	+	30	42
11	T ₄ N ₀ M ₀	poorly	ess	+	+	肺	+	39	48
12	T ₂ N ₀ M ₀	mod	ess	+	+	-	+	39	48
13	T ₂ N ₀ M ₀	mod	ess	+	-	-	+	27	27
14	T ₄ N ₀ M ₀	mod	ess	-	+	-	+	12	39

注: ess= 鼻内镜外科手术, mod= 中分化, poorly= 低分化。

好发部位为肺部, 而在耳鼻咽喉头颈部少见, 鼻腔鼻窦神经内分泌癌更是罕见^[1]。根据其分化程度, 神经内分泌癌可分为 3 类: 分化较好的神经内分泌癌(典型类癌), 分化一般的神经内分泌癌(非典型类癌)及分化差的小细胞神经内分泌癌^[2]。本组 14 例患者中 5 例为分化较好的神经内分泌癌, 9 例为分化差的小细胞神经内分泌癌。Barker JL 等认为分化良好的神经内分泌癌预后较好, 而

分化差的小细胞神经内分泌癌预后更差^[3]。本组病例分化良好的神经内分泌癌 5 例, 其无瘤生存期平均为 25.5 月, 而分化差的小细胞神经内分泌癌 7 例, 平均无瘤生存期为 14.6 月, 提示小细胞神经内分泌癌更易复发。

鼻腔鼻窦神经内分泌癌由于常发生于筛窦、蝶窦及上颌窦等, 部位隐蔽, 早期症状不典型, 常未能引起患者的关注, 因此早期诊断非常困难^[4]。本

组 14 例患者中, 从出现临床症状到确诊, 最短者为 30 d, 最长者整整 1 a, 其中有 4 例为出现眼部、鼻背部位或颌面部症状入院检查才得以确诊。鼻腔鼻窦神经内分泌癌根据其原发部位不同, 临床症状不同。如仅局限于副鼻窦可以无症状; 突破鼻窦累及鼻腔可出现鼻部非特异症状, 如鼻塞感、流涕、鼻出血或涕中带血、嗅觉减退等; 如累及眶部可出现眼部症状如突眼、复视、视力减退及溢泪、眼球活动障碍等; 如破坏颅底可出现头痛及颅神经浸润症状; 如肿瘤向前外发展可出现颌面部或鼻背部肿胀、皮肤发红甚至破溃糜烂等。晚期亦可出现颈部肿块或肺骨等颈部或远处转移症状。鼻腔鼻窦神经内分泌癌神经内分泌症候群较少见。本组病例中 14 例患者主诉鼻塞者 9 例 (64.3%)、鼻出血者 5 例 (35.7%)、鼻脓涕者 3 例 (21.4%)、鼻及头痛者 1 例 (7.1%)、鼻内镜检查有明显肿物者 10 例 (71.4%)、鼻粘膜糜烂者 3 例 (21.4%)、外鼻肿胀畸形者 2 例 (14.2%)。14 例患者均未有神经内分泌症候群症状。

鼻腔鼻窦神经内分泌癌与其它鼻窦恶性肿瘤一样, 其确诊依赖病理组织检查。CT 等影像学检查可提供诊断思路, 尤其是对早期局限于筛窦、蝶窦等隐蔽部位的患者可以早期筛选, 但影像学检查无特异性, 本组 14 例患者影像学检查有 6 例分别考虑为鼻内翻性乳头状瘤、血管瘤、血管纤维瘤、甚至炎性息肉、囊肿等, 容易误导或误诊而延误治疗。

鼻腔鼻窦神经内分泌癌目前没有统一的治疗方案, 但总也不外乎单独化疗、单独手术治疗、单纯放疗, 化疗联合放疗、手术联合术后放化疗等^[5,6]。90 年代以化疗联合放疗为主, 部分同时接受手术治疗。随着鼻内镜技术的不断进步及介入技术的发展, 使手术治疗的价值越来越大。鼻内镜下手术由于能获得良好的视野、避免损伤周围重要结构、不做面部切口, 显得比传统的鼻外筛窦开放术有更多的优势, 唯一不足的是当肿瘤侵及鼻背或面部时由于视角的限制带来一定困难^[5]; 术前高选择性血管栓塞及化疗药物灌注介入治疗能使肿瘤显著缩小, 使肿瘤与周围组织的边界更易于辨认, 对于手术获得可能的安全边缘非常有益。本组 14 例患者中, 2 例确诊后放弃治疗失访, 其它 12 例患者均有效随访 1~6 a, 5 例随访期内死亡, 6 例随访期内带瘤生存, 1 例随访期内无瘤生存。单纯鼻内镜下手术切除者 2 例, 平均无瘤生存期为 9 月。手术切除后辅以放疗和 / 或化疗者 8 例, 随访期内死亡 3 例,

带瘤存活 5 例, 其无瘤生存期平均为 20.25 月。高选择性血管栓塞灌注化疗后手术治疗者 2 例, 随访期内均存活, 其无瘤生存期平均为 25.5 月。结果显示以手术为主的综合治疗能较好地控制疾病, 延缓复发。因此, 以手术辅以术后放化疗的综合治疗仍然是治疗鼻腔鼻窦神经内分泌癌的有效手段, 术前高选择性血管造影栓塞及化疗药物灌注能使肿瘤缩小, 与周围边界易于辨认, 对于获得相对安全的手术边缘从而提高手术疗效值得肯定。本组病例中, T₄N₀M₀ 期患者平均无瘤生存期比 T₃N₀M₀ 期患者无瘤生存期更长, 可能受到患者的年龄、基础疾病及治疗方案的影响而表现为与常理相悖, 从某种程度上也认证了治疗方法对预后的影响。

总之, 鼻腔鼻窦神经内分泌癌是少见的恶性肿瘤, 预后差, 但通过手术及术后放化疗等综合治疗, 能使其预后得到明显改善, 特别是术前高选择性血管栓塞及化疗药物局部灌注, 能使肿瘤明显缩小, 肿瘤与周围组织边界易于识别, 对于手术获得可能的安全边缘非常有利。但由于鼻腔鼻窦神经内分泌癌病例数较少, 研究周期长, 且随访时间存在差别, 总生存期存在截尾数据, 所以各组间在治疗与预后差异上无统计学意义仍需要更进一步的观察才能阐明。

[参考文献]

- [1] ANNA LIKHACHEVA, DAVID I ROSENTHAL, EHAB H ANNA, et al. Sinonasal neuroendocrine carcinoma: impact of differentiation status on response and outcome[J]. *Head and Neck Oncol*, 2011, 3:32-37
- [2] CHIA-FAN CHANG, WING-YIN LI, CHIH-HUNG SHU, et al. Sino-nasal neuro-endocrine carcinoma[J]. *Acta otolaryngology*, 2010, 130:392-397.
- [3] BARKER J L J R, GLISSON B S, GARDEN A S, et al. Management of nonsinonasal neuroendocrine carcinomas of the head and neck[J]. *Cancer*, 2003, 98:2 322-2 328.
- [4] CHRISTIAN THORUP, LARS SEBBESEN, HELLA DANO, et al. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in Denmark 1995-2004 [J]. *Acta Oncologica*, 2010, 49: 389-394.
- [5] BATRA P S, CITARDI M J. Endoscopic management of sinonasal malignancy [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2006, 39:619-637.
- [6] 钱国红, 赏金标, 王可敬, 等. 鼻腔鼻窦神经内分泌癌 11 例诊疗分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(12):1 033-1 034.

(2013-04-23 收稿)