

鼻咽部大细胞神经内分泌癌的 临床病理观察及文献分析

刘运荣¹ 袁丽钧² 叶 俭² 党裔武^{1*}

(1 广西医科大学第一附属医院病理科,广西南宁市 530021;2 中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院病理科,广西南宁市 530021)

【摘要】 目的 探讨鼻咽部大细胞神经内分泌癌(LCNEC)的临床病理特征、诊断及鉴别诊断。**方法** 对1例鼻咽部LCNEC患者的临床表现、组织学及免疫特征进行观察,结合文献讨论。**结果** 查体:患者左上颈部及左颌下触及多个淋巴结,质中,边界欠清,活动度差,局部融合成团,触痛,最大者6 cm×3 cm。MRI检查:鼻咽部软组织增厚影,以左侧为甚,左圆枕软组织肿块向咽腔内突起,增强扫描不均匀,呈轻至中度强化;左侧腭帆张肌、腭帆提肌、翼外肌受累;颈部可见多发的肿大淋巴结影,位于I B~II A区,大小5.4 cm×4.6 cm,可见坏死区;印象:鼻咽部占位并周围结构侵犯,颈部多发淋巴结肿大。病理诊断:神经内分泌癌,符合大细胞神经内分泌癌。**结论** 鼻咽部LCNEC临床罕见,目前病理诊断仍需参考肺部神经内分泌肿瘤相关标准,需要与鼻咽部其他恶性肿瘤鉴别。

【关键词】 鼻咽部;大细胞神经内分泌癌;临床病理特征;治疗与预后

【中图分类号】 R 766.3 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1673-6575(2020)04-0456-03

DOI:10.11864/j.issn.1673.2020.04.12

大细胞神经内分泌癌(large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC)常发生于肺部,而国内外对于鼻咽部LCNEC的临床报道不多。为提高对该病的认识,本文报道1例鼻咽部LCNEC病例,并结合文献进行讨论。

1 资料与方法

1.1 临床资料 患者男性,69岁,因“发现左颈部肿物2月余,左侧听力下降2周”入院。查体:左侧上颈部及左颌下可触及多个肿大淋巴结,最大者达6 cm×3 cm,质中,局部融合成团,边界欠清,活动度差,触痛。MRI检查:鼻咽部软组织影增厚,以左侧为甚,左侧圆枕呈软组织肿块向咽腔内突起,增强扫描检查不均匀并呈轻至中度强化;咽腔狭窄,左侧腭帆张肌、腭帆提肌、翼外肌受累,左侧长头肌受压变扁,增强扫描轻度强化;颈部可见多发肿大淋巴结影,较大者位于I B~II A区,大小约为5.4 cm×4.6 cm,信号不均匀,其内可见大面积长T1、长T2液化坏死区。印象:鼻咽部占位并周围结构侵犯,颈部多发淋巴结肿大,考虑为鼻咽癌的可能性较大。

1.2 方法 标本经4%中性甲醛固定,常规脱水、石

蜡包埋,苏木精—伊红染色及免疫组化。免疫采用EnVision两步法:一抗CK、CK5/6、CK7、P40、P63、SyN、CgA、NSE、CD56、TTF-1、P53、Ki-67;一抗、二抗、CBS、PBS及DAB。显色剂均购于北京中杉金桥生物技术有限公司。原位杂交EBERS、Insitu H2000原位杂交仪及EBER探针试剂盒购于泰普生物科学(中国)有限公司。

2 病理检查结果

2.1 巨检 为一块灰白色组织,大小为0.5 cm×0.4 cm×0.3 cm。

2.2 镜检 瘤细胞排列成器官样、巢状、菊形团,巢团中央粉刺状坏死;局部上皮内Paget样浸润。瘤细胞体积较大,胞浆中等量,核染色质较粗糙;核仁明显,呈单个或多个,嗜双色性;核分裂象易见,约为20个/10 HPF。经首都医科大学同仁医院病理科刘红刚教授会诊:(鼻咽部)神经内分泌癌,形态倾向LCNEC。本病例罕见,请结合临床除外转移性可能。

2.3 诊断 病理诊断:(鼻咽部)神经内分泌癌,符合LCNEC。免疫组化:CK(+)(图1)、CK5/6(-), CK7(-), P63(-), P40(-), SyN(+)(图2), NSE(+), CgA(-), TTF-1(+)(图3), P53(+), Ki-67(图4)阳性率约95%。原位杂交:EBER(-)。

* 通信作者

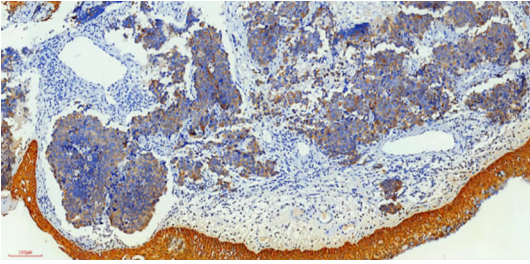


图1 CK胞浆颗粒状表达,与上皮对比明显(IHC 10×)。

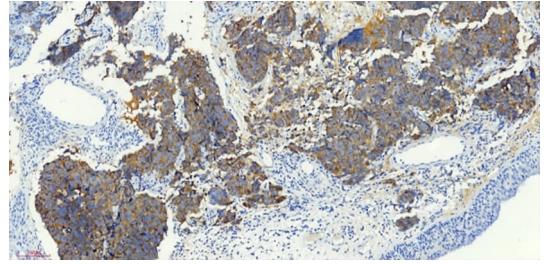


图2 SyN具有良好的敏感度和特异度(IHC 10×)。

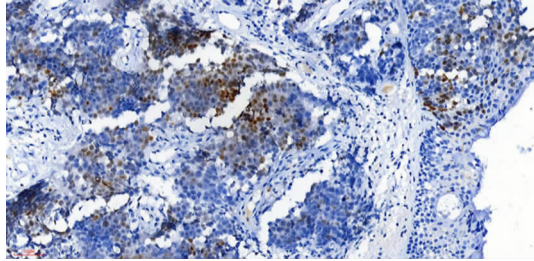


图3 TTF-1强弱不等(IHC 20×)。

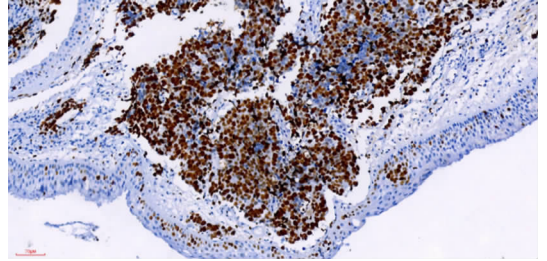


图4 Ki-67高增殖指数(IHC 10×)。

3 讨论

3.1 临床特点 根据本例资料及文献报道,归纳LCNEC的临床特点如下:(1) LCNEC好发于男性,年龄在40~75岁,发生于肺部者与大量吸烟有显著相关性^[1],而头颈部病变并没有这个特点^[2]。(2)以鼻塞、鼻出血、头痛等症状为主,受累部位不同则可能有异^[3]。(3)影像学可显示病变及范围,鼻内镜检查见淡红、灰白或暗红色肿物^[4]。

3.2 组织学特征 LCNEC是一种高级别癌,具有神经内分泌分化特征^[5]。瘤细胞中到大,胞浆量中等,呈器官样、巢状、菊形团排列^[6];核染色质粗块状或椒盐样,常见单个显著的核仁;粉刺状坏死易见;高核分裂象,大于10个/2 mm²(10 HPF)。

3.3 免疫表型 神经内分泌标记 SyN、CgA、NSE、CD56中,至少一种阳性。SyN特异度和敏感度比较好,CD56最差^[7],NSE比CD56稍好^[8]。CK-pan常为核旁或点状阳性^[9]。50%的LCNEC表达TTF-1^[10],不能以此判断其组织来源。其他标记如calretinin、CK5/6、CK20、EBER为阴性^[11-12]。

3.4 鉴别诊断

3.4.1 嗅神经母细胞瘤 这是一种源于鼻腔鼻窦嗅上皮的恶性神经外胚层肿瘤,与LCNEC较相似。分化好的肿瘤细胞以小圆、梭形为特点,多呈分叶状、条索状,有丰富的血管纤维间质间隔,可见 Homer-Wright型假菊形团或 Flexner-Wintersteiner型真菊形团;神经内分泌标记阳性;S-100特征性地只表达肿瘤小叶周围的支持细胞;ASCL1是一个神经内分泌分化的管状基因,在LCNEC中常表达,对鉴别诊断有一

定作用^[13]。CK、EMA通常为阴性,除非伴上皮分化。

3.4.2 非角化性癌 未分化型是鼻咽部中常见的类型,典型的为合体细胞样,细胞界限不清,泡状核,核仁嗜酸性;神经内分泌标记可阳性,但CK5/6、P40常弥漫强阳性,EBERS阳性。

3.4.3 未分化癌 瘤细胞巢状,泡状核,染色质分布不均匀,核仁明显,胞浆少,嗜碱性。通常只表达CK-pan,可表达神经内分泌标记。P16在LCNEC阳性,P63弱阳性,而未分化癌阴性。

3.4.4 小细胞癌 两者免疫表型相同,主要区别在于形态。SCC瘤细胞通常小于三个静止淋巴细胞,细胞核圆形、卵圆形,胞浆少;核染色质细腻、细颗粒状,核分裂象高。

3.4.5 横纹肌肉瘤 形态可与LCNEC重叠,肌源性标记阳性,如Myogenin、MyoD1。

3.4.6 淋巴瘤 可用系列淋巴细胞标记进行鉴别。

3.4.7 尤文氏肉瘤/PNET肿瘤 由单一温和小圆细胞构成,染色质细腻,胞浆透亮、嗜酸、稀少。CD99特征性的细胞膜阳性,Vimentin、NSE呈阳性,偶表达CK,必要时可行分子检测。

3.4.8 转移性LCNEC 鉴别较为困难,需要结合患者临床表现等。

多数患者头颈部LCNEC确诊时处于进展期或者晚期,治疗一般以放化疗为主^[14],手术为辅。其发病率低、侵袭性强、复发率高、预后极差,5年生存率在13%~57%,其复发率为50%^[15]。综上所述,鼻咽部LCNEC罕见,病理分类、相关治疗及预后仍需更多总结、研究和探讨。

参 考 文 献

- [1] Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F, et al. Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: from epidemiology to therapy [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(8): 1133 - 1141.
- [2] Su SY, Bell D, Hanna EY. Esthesioneuroblastoma, neuroendocrine carcinoma, and sinonasal undifferentiated carcinoma: differentiation in diagnosis and treatment [J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2014, 18(Suppl 2): S149 - S156.
- [3] Babin E, Rouleau V, Vedrine PO, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses[J]. J Laryngol Otol, 2006, 120(4): 289 - 297.
- [4] Likhacheva A, Rosenthal DI, Hanna E, et al. Sinonasal neuroendocrine carcinoma: impact of differentiation status on response and outcome[J]. Head Neck Oncol, 2011, 3: 32.
- [5] El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, et al. WHO Classification of Head and Neck Tumours [M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017: 21 - 22.
- [6] Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases [J]. Am J Surg Pathol, 1991, 15(6): 529 - 553.
- [7] Cordes B, Williams MD, Tirado Y, et al. Molecular and phenotypic analysis of poorly differentiated sinonasal neoplasms: an integrated approach for early diagnosis and classification [J]. Hum Pathol, 2009, 40(3): 283 - 292.
- [8] Babin E, Rouleau V, Vedrine PO, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses[J]. J Laryngol Otol, 2006, 120(4): 289 - 297.
- [9] Menon S, Pai PS, Sengar M, et al. Sinonasal malignancies with neuroendocrine differentiation: Case series and review of literature [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2010, 53(1): 28 - 34.
- [10] Rossi G, Marchioni A, Milani M, et al. TTF-1, cytokeratin 7, 34βE12, and CD56/NCAM immunostaining in the subclassification of large cell carcinomas of the lung[J]. Am J Clin Pathol, 2004, 122(6): 884 - 893.
- [11] Chan JK, Suster S, Wenig BM, et al. Cytokeratin 20 immunoreactivity distinguishes Merkel cell (primary cutaneous neuroendocrine) carcinomas and salivary gland small cell carcinomas from small cell carcinomas of various sites [J]. Am J Surg Pathol, 1997, 21(2): 226 - 234.
- [12] Chapman-Fredricks J, Jorda M, Gomez-Fernandez C. A limited immunohistochemical panel helps differentiate small cell epithelial malignancies of the sinonasal cavity and nasopharynx [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2009, 17(3): 207 - 210.
- [13] Taggart MW, Hanna EY, Gidley P, et al. Achaete-scute homolog 1 expression closely correlates with endocrine phenotype and degree of differentiation in sinonasal neuroendocrine tumors[J]. Ann Diagn Pathol, 2015, 19(3): 154 - 156.
- [14] Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(10): 2300 - 2309.
- [15] Liem MD, Gzesh DJ, Flanders AE. MRI and angiographic diagnosis of lupus cerebral vasculitis [J]. Neuroradiology, 1996, 38(2): 134 - 136.

(收稿日期:2020-03-27 修回日期:2020-06-03)

(上接第 428 页)

- [5] 向红卫,谢军.血清相关因子检测联合四维彩超在诊断子宫肌瘤中的价值研究[J].河北医药,2019,41(17):2639-2641,2645.
- [6] 卢斋,陈华,钟业超,等.子宫肌瘤组织信号通路分子及 MMPs、IL-6、IL-10 的表达及临床意义[J].海南医学,2017,28(17):2762-2764.
- [7] 黎笑容,莫丽芳,周丽霞.妊娠过程中孕妇体内 sCD40 及 sCD40L 水平变化与子痫前期发病及肾功能的相关研究[J].黑龙江医学,2014,38(2):132-134.
- [8] 吕艳蕊.子宫动脉结扎术及垂体后叶素在腹腔镜子宫纤维肌瘤剔除术中的应用观察[J].中国卫生标准管理,2015,6(32):123-125.
- [9] 李凤霞.多角度护理 50 例刨宫产产妇母乳喂养的临床观察研究 [J]. 中外健康文摘, 2012, 9(25): 359 - 360.
- [10] 孙红梅.剖宫产术同时行子宫肌瘤剔除术患者的精细化护理 [J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(10): 72 - 74.
- [11] 梅学英.促性腺激素释放激素激动剂与米非司酮治疗子宫肌瘤疗效比较 [J]. 中国药业, 2016, 25(4): 40 - 41.
- [12] 胡人芳,李小飞.小剂量米非司酮治疗子宫肌瘤临床效果分析 [J]. 长江大学学报(自然科学版), 2012, 9(11): 14 - 15, 4 - 5.

(收稿日期:2020-05-06 修回日期:2020-07-10)