

喉神经内分泌肿瘤 26 例临床病理特征及生存分析

谢枫¹, 许贞菊¹, 吴策¹, 刘杰¹, 臧传善¹, 张龙宵², 韩敏¹

青岛大学附属医院 1. 耳鼻咽喉头颈外科; 2. 病理科, 山东 青岛 266003

摘要: **目的** 探讨喉神经内分泌肿瘤的临床病理特征并进行生存分析, 以期为临床诊疗提供有益的参考。 **方法** 回顾性收集 26 例喉神经内分泌肿瘤患者的临床资料并对其临床病理特征并进行总结, 使用 Kaplan-Meier 分析和 Cox 风险回归模型对喉神经内分泌肿瘤进行生存分析。 **结果** 分化良好的喉神经内分泌肿瘤最为多见, BMI、肿瘤大小和 Ki-67 标记指数在分化程度不同的喉神经内分泌肿瘤患者间差异有统计学意义。喉神经内分泌肿瘤的总体 5 年总生存率仅为 43.2%, 预后较差。多因素分析显示, 淋巴结转移、高 Ki-67 标记指数和远处转移是影响患者总生存率的独立危险因素。 **结论** 不同分化程度的喉神经内分泌肿瘤具有不同的临床病理特征。淋巴结转移、Ki-67 标记指数和远处转移是影响总生存率重要因素。

关键词: 喉癌; 神经内分泌肿瘤; 生存分析; Ki-67

中图分类号: R739.65 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2025)02-0079-08

引用格式: 谢枫, 许贞菊, 吴策, 等. 喉神经内分泌肿瘤 26 例临床病理特征及生存分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(2):79-86. XIE Feng, XU Zhenju, WU Ce, et al. Clinicopathologic and survival analysis of laryngeal neuroendocrine neoplasm in 26 cases[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(2):79-86.

Clinicopathologic and survival analysis of laryngeal neuroendocrine neoplasm in 26 cases

XIE Feng¹, XU Zhenju¹, WU Ce¹, LIU Jie¹, ZANG Chuanshan¹, ZHANG Longxiao², HAN Min¹

1. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery; 2. Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong, China

Abstract: Objective The objective of this study was to investigate the clinicopathologic characteristics of laryngeal neuroendocrine neoplasm and to conduct a survival analysis, with the aim of providing a valuable reference for clinical diagnosis and treatment.

Methods A retrospective study of clinical data was conducted for a total of 26 patients diagnosed laryngeal neuroendocrine neoplasm. The clinical data was then grouped for the purpose of comparison. Survival analysis was performed using both Kaplan-Meier analysis and Cox proportional-hazards regression models. **Results** Laryngeal neuroendocrine neoplasm (LNN) was most prevalent in the well-differentiated cases, and significant disparities were observed between the two groups with respect to the body mass index (BMI), tumour size, and Ki-67 labeling index. The 5-year overall survival rate for LNN was 43.2%, signifying a poor prognosis. Multifactorial analysis showed that lymph node metastasis, high Ki-67 labeling index and distant metastasis were independent risk factors affecting patients' overall survival rate. **Conclusion** Laryngeal neuroendocrine neoplasms manifesting diverse differentiation patterns exhibit distinct characteristics. The most significant factors affecting the overall survival rate are the Ki-67 labeling index, the presence of distant metastasis, and lymph node metastasis.

Key words: Laryngeal cancer; Neuroendocrine neoplasm; Survival analysis; Ki-67

喉神经内分泌肿瘤是一种罕见来源于喉上皮神经内分泌细胞的恶性肿瘤, 在所有喉恶性肿瘤中占比不足 1%, 却是喉部第二大常见的恶性肿瘤^[1]。2022 年世界卫生组织发布了关于喉神经内分泌肿瘤最新的分类标准^[2], 将这类肿瘤分为了分化良好的神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumor, NET) 和分化差的神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC)。其中, NET 根据增值性特征可进一步分为

G1、G2 和 G3 三个级别, NEC 则根据细胞学形态特征分为小细胞型神经内分泌癌和大细胞型神经内分泌癌。

与原发于其他部位的神经内分泌肿瘤相比, 喉神经内分泌肿瘤患者具有相对较好的生存结局, 但相比喉鳞状细胞癌则较差。先前大样本的统计结果显示喉神经内分泌肿瘤的 5 年疾病特异生存率仅为 30.2%^[3-4]。由于这种疾病的罕见性以及缺乏相关

的前瞻性研究,喉神经内分泌肿瘤的管理尚缺乏明确指南。目前,该病在症状、体征、影像学及血清学方面均缺乏特异性,治疗上沿用喉鳞状细胞癌的处理方案,化疗药物选择常参考肺部神经内分泌癌的治疗^[5]。因此,本研究旨在通过对喉神经内分泌肿瘤患者的临床病理特征进行总结及生存分析,以进一步提高临床医生对该病的认识,为临床诊断和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究获得青岛大学附属医院伦理委员会批准(QDFY WZLL 29319)。研究回顾性纳入 2011 年 10 月 1 日至 2022 年 10 月 1 日在青岛大学附属医院接受治疗的 26 例喉神经内分泌肿瘤患者。纳入的患者均经病理诊断,接受过外科手术治疗并有完整的治疗和随访记录。排除合并其他恶性肿瘤病史或合并血液系统疾病患者。

1.2 方法

收集患者临床信息,包括性别、年龄、身高、体质量、吸烟史、饮酒史、肿瘤原发病变部位、肿瘤大小、肿瘤分化程度、Ki-67 标记指数、淋巴结转移、肿瘤 TNM 分期(tumor-node-metastasis staging system, TNM)、治疗方案、随访期间有无复发或远处转移、生存时间。体质量指数(body mass index, BMI)为体质量(kg)与身高(m)平方的比值,肿瘤 TNM 分期依据美国癌症联合委员会第 8 版分期系统进行^[6]。所有血液指标均在手术治疗前 10 天内采集,包括红细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板。随访时间截至 2024 年 3 月 1 日。根据肿瘤的分化程度对研究对象进行分组,分为分化良好的喉神经内分泌肿瘤组和低分化的喉神经内分泌肿瘤组。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 27.0 软件。满足正态分布的数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不满足正态分布的数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。对于组间比较,分类变量运用 Fisher 精确检验,连续变量采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。运用 Kaplan-Meier 分析对所有患者进行生存分析并绘制生存函数曲线。采用单变量和多变量 Cox 风险回归模型评估各种因素对总生存率的影响,其中在单变量分析中接近但未达到统计学显著性的因素也纳入多因素分析。上述检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

26 例喉神经内分泌肿瘤患者的临床特征,见表 1。结果显示,喉神经内分泌肿瘤好发于具有烟酒史的老年男性,纳入患者年龄为(63.54±8.87)岁,吸烟患者人数多与饮酒患者。此外,肿瘤多原发于声门上区(88.46%),超过一半的肿瘤分期高达 IV(53.85%)。在均行手术治疗的情况下,有 15.38% 的病例还同步进行了化疗。

表 1 喉神经内分泌肿瘤的临床特征[n(%)]

Table 1 Clinical characteristics of laryngeal neuroendocrine neoplasm[n(%)]

临床特征	喉神经内分泌肿瘤患者(26例)
性别/男	24(92.31)
吸烟史/有	22(84.62)
饮酒史/有	14(53.85)
肿瘤位置	
声门上	23(88.46)
声门	3(11.54)
主要症状	
咽痛	9(34.61)
声音嘶哑	8(30.77)
咽部异物感	5(19.23)
吞咽困难	3(11.54)
颈部肿物	1(3.85)
T 分期	
T1	8(30.77)
T2	12(46.15)
T3	3(11.54)
T4	3(11.54)
TNM 分期	
I	4(15.38)
II	3(11.54)
III	5(19.23)
IV(IVA/IVB)	14(53.85)
淋巴结转移	19(73.77)
局部复发	7(26.92)
远转移处	9(34.61)
治疗方案	
单纯手术	22(84.62)
手术+化疗	4(15.38)

手术方案包括经口 CO₂ 激光手术(6 例)、喉部分切除术(14 例)和全喉切除术(6 例)。在接受术后化疗的患者中,3 例接受依托泊苷和顺铂的联合治疗,1 例接受多西他赛和顺铂的联合治疗。经过长期随访,我们发现接受经口 CO₂ 激光手术的患者复发率最高(66.67%),而接受全喉切除术的患者远

处转移率最高(66.67%)。此外,所有接受术后化疗的患者均表现为无病生存。见表 2。

表 2 喉神经内分泌肿瘤患者的治疗情况[n(%)]

Table 2 The results of the treatment of laryngeal neuroendocrine neoplasm[n(%)]

治疗方案	局部复发	远处转移	无病生存
手术方案			
经口 CO ₂ 激光手术(6 例)	4(66.67)	1(16.67)	2(33.33)
喉部分切除术(14 例)	3(21.43)	4(28.57)	8(57.14)
全喉切除术(6 例)	0	4(66.67)	2(33.33)
化疗方案			
依托泊苷+顺铂(3 例)	0	0	3(100.00)
多西他赛+顺铂(1 例)	0	0	1(100.00)

病理分类的结果显示,分化良好的喉神经内分泌肿瘤多见,低分化的喉神经内分泌肿瘤只占 26.92%。两组患者间的 BMI($P=0.032$)、肿瘤大小

($P<0.01$)、Ki-67 标记指数($P=0.04$)差异有统计学意义。见表 3。

表 3 不同分化程度间喉神经内分泌肿瘤的临床特征

Table 3 Clinical characteristics of differently differentiated laryngeal neuroendocrine neoplasm

变量	分化良好的喉神经内分泌肿瘤(19 例)	低分化的喉神经内分泌肿瘤(7 例)	<i>P</i>
年龄/岁	63.05±9.09	64.86±8.80	0.655
性别/例			>0.999
男	17	7	
女	2	0	
吸烟史/例			0.546
是	15	7	
否	4	0	
饮酒史/例			>0.999
是	10	4	
否	7	3	
BMI/(kg/m ²)	23.53±3.20	20.62±1.59	0.032
肿瘤位置/例			>0.999
声门上	17	6	
声门	2	1	
肿瘤大小/mm	15.21±8.07	28.86±6.39	<0.001
高 T 分期(T3/T4)/例	4	1	>0.999
淋巴结转移/例			0.134
是	12	7	
否	7	0	
高 TNM 分期(Ⅲ/Ⅳ)/[n(%)]	12(94.74)	7(100)	0.134
Ki-67 标记指数/%	10/0(5.0,15.0)	30.0(17.5,70.0)	0.040
局部复发/例			0.629
是	6	1	
否	13	6	
远处转移/例			0.188
是	5	4	
否	14	3	
红细胞计数/(10 ⁹ /L)	4.88±0.49	4.44±0.50	0.072
中性粒细胞计数/淋巴细胞计数	2.20±0.87	3.13±1.59	0.660
血小板计数/淋巴细胞计数	119.91±50.07	146.75±36.65	0.210
淋巴细胞计数/单核细胞计数	4.00±1.08	3.38±1.61	0.270

2.1 生存分析

经 Kaplan-Meier 法分析,患者 3、5 年的总生存率分别为 70.7%、43.2%,见图 1。单因素 Cox 回归分析结果发现显著影响总生存率的因素有 Ki-67 标记指数($P < 0.01$)、远处转移($P = 0.002$),见表 4。为进一步探讨影响患者预后的独立危险因素,我们采用多因素 Cox 回归分析模型进行分析。在纳入 Ki-67 标记指数及远处转移的基础上,我们还将肿瘤分化程度、淋巴结转移纳入了分析,因为它们在单变量分析中接近统计学显著性,并被假设可以影响总生存率。考虑到肿瘤 TNM 分期与淋巴结转移之间存在线性相关性,为避免多重共线性对模型结果的干扰,本研究未将 TNM 分期纳入多因素分析。该模型使用 Cox 回归假设检验了其中包含的协变量随时间变化的危险比例。最终结果显示淋巴结转移($P = 0.046$; $HR: 15.519$; $95\% CI: 1.054 \sim 228.415$)、

Ki-67 指数($P = 0.042$; $HR: 1.043$; $95\% CI: 1.002 \sim 1.087$)、远处转移($P = 0.012$; $HR: 8.714$; $95\% CI: 1.611 \sim 47.124$)是明显影响喉神经内分泌肿瘤患者总生存率的风险因素。

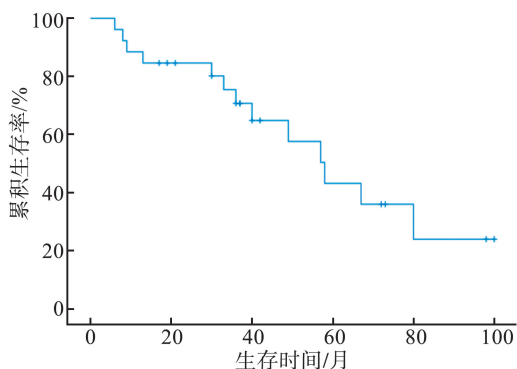


图 1 喉神经内分泌肿瘤总生存率的生存曲线图
Figure 1 Kaplan-Meier curve illustrating overall survival for laryngeal neuroendocrine neoplasm

表 4 喉神经内分泌肿瘤的单变量和多变量生存分析

Table 4 Univariate and multivariate survival analyses for laryngeal neuroendocrine neoplasm

变量	单变量分析 HR(95%CI)	P	多变量分析 HR(95%CI)	P
年龄	1.003(0.942~1.068)	0.918		
男性	1.762(0.223~13.956)	0.591		
有吸烟史	2.580(0.332~20.057)	0.365		
有饮酒史	1.617(0.523~5.000)	0.404		
BMI	0.956(0.805~1.136)	0.611		
肿瘤位置(声门上)	0.316(0.083~1.205)	0.092		
肿瘤大小	1.033(0.976~1.093)	0.262		
高 T 分期(T3/T4)	0.328(0.068~1.575)	0.164		
有淋巴结转移	6.248(0.784~49.800)	0.084	15.519(1.054~228.415)	0.046
高 TNM 分期(Ⅲ/Ⅳ)	6.248(0.784~49.800)	0.084		
低分化程度	2.809(0.933~8.462)	0.066	0.627(0.147~2.670)	0.528
Ki-67 标记指数	1.050(1.021~1.080)	<0.001	1.043(1.002~1.087)	0.042
治疗方案/手术+化疗	0.032(0~8.926)	0.231		
局部复发	2.026(0.578~7.101)	0.270		
远处转移	6.814(2.070~22.429)	0.002	8.714(1.611~47.124)	0.012
红细胞计数	0.695(0.226~2.137)	0.525		
中性粒细胞计数/淋巴细胞计数	0.973(0.543~1.744)	0.927		
血小板计数/淋巴细胞计数	0.998(0.985~1.011)	0.761		
淋巴细胞计数/单核细胞计数	1.277(0.793~2.057)	0.314		

2.3 典型病例

病例 1:患者男,63 岁,以“反复咽痛 1 年”为主诉入院。喉镜检查示:会厌喉面紫红色隆起新生物,表面凹凸不平,与右侧喉室分界不清(图 2A)。颈部 CT 示:会厌喉面软组织密度影(图 2B)。颈部彩超未见淋巴结肿大。行水平喉部分切除+双侧择区颈淋巴清扫术,术后常规病理结果及免疫组化结果

可见肿瘤细胞呈巢团状、条索状浸润性生长、核分裂像可见(约 2 个/10HPF),Ki-67(+),最终诊断为神经内分泌肿瘤(NET, G2),见图 2C、图 2D。根据患者情况综合评估后术后辅以依托泊苷+顺铂方案化疗,图 2E 为术后 3 月喉镜复查结果,现已随访 30 个月,未见肿瘤复发及转移。

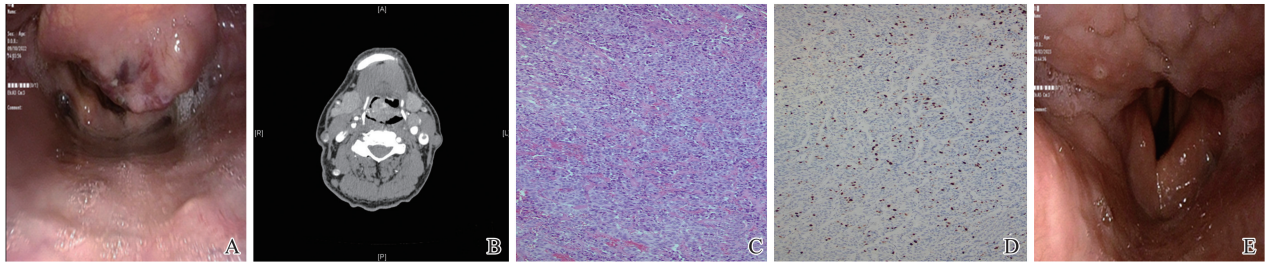


图2 病例1患者临床资料

A: 术前喉镜图; B: 术前喉CT; C~D: 组织病理学图像 HE; E: 术后3个月喉镜图

Figure 2 Clinical characteristics of sample 1

A: Preoperative laryngoscopy; B: Preoperative laryngeal CT; C-D: Histopathological images; E: three-month postoperative laryngoscopy

病例2: 患者男, 76岁, 以“咽部异物感6个月”为主诉入院。喉镜检查示: 左侧杓会厌皱襞处可见球形隆起血管瘤样肿物, 表面光滑(图3A)。颈部增强CT示: 左侧杓会厌皱襞增厚, 见球形软组织密度结节向喉腔突入, 强化较明显(图3B)。颈淋巴结超声: 左侧Ⅱ区见略大淋巴结影。行喉部分切除+左

侧择区颈淋巴清扫术, 术后常规病理结果及免疫组化结果可见肿瘤细胞呈巢团状分布、异型性明显, Syn(+), 最终诊断为大细胞神经内分泌癌(见图3C、图3D)。图3B为术后5个月喉镜复查结果, 在术后随访至49个月时, 患者因脑血管疾病去世, 肿瘤无复发及远处转移表现。

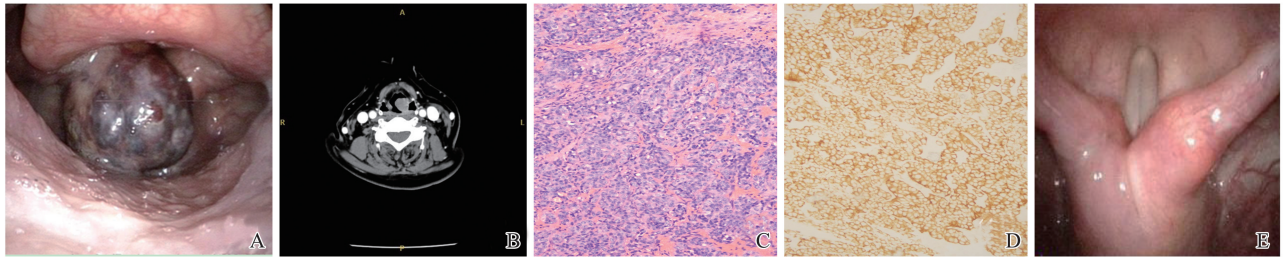


图3 病例2患者临床资料

A: 术前喉镜图; B: 术前喉CT; C~D: 组织病理学图像; E 术后5个月喉镜图

Figure 3 Clinical characteristics of sample 2

A: Preoperative laryngoscopy; B: Preoperative laryngeal CT; C-D: Histopathological images; E: 5-month postoperative laryngoscopy

3 讨论

喉癌是头颈部最常见的肿瘤之一, 以鳞状细胞癌最为多见, 而原发于喉的神经内分泌肿瘤相对罕见^[5]。尽管目前已有较多关于喉神经内分泌肿瘤的个案报道及小样本回顾性分析, 但受限于该病极低的发病率, 临床对于喉神经内分泌癌的认识仍然不足, 因此需要进一步研究以加深对该病的了解, 优化临床诊疗策略。

本研究发现喉神经内分泌肿瘤的患者通常为有吸烟、饮酒史的老年男性, 这与先前 van der Laan 等^[7]对436例喉神经内分泌肿瘤进行的文献荟萃分析结果相似。与之相比本研究还纳入饮酒史的统计, 并且在男女比例情况中本组表现了更大的差异, 为12:1。这可能与纳入患者中男性吸烟饮酒率更高有关, 这两个因素均被认为是增加喉癌患病风险的重要因素^[8]。喉神经内分泌肿瘤在临床表现上与喉鳞状细胞癌相似, 缺乏特异性, 其症状与肿瘤生

长部位及肿瘤进展程度密切相关, 包括有咽痛、声音嘶哑、吞咽困难、咽异物感、颈部肿块等^[9-10]。与鳞状细胞癌不同, 大多数喉神经内分泌癌原发于声门上区^[7,10]。此外, 对于原发于喉的恶性肿瘤, 原发病变部位或许是影响患者预后的一个潜在因素。其中声门上区的淋巴管丰富, 可能更易发生肿瘤转移, 已有报道显示原发于声门上区的喉神经内分泌肿瘤患者生存率更低^[4,11]。

手术是治疗喉神经内分泌肿瘤的主要方法。本研究结果显示, 接受经口CO₂激光手术的病例发生局部复发的比例最高(66.67%), 这可能与CO₂激光手术造成的损伤使得切缘的安全界限难以把控有关^[12]。尽管如此, 经口CO₂激光手术对于治疗喉神经内分泌肿瘤仍有重要的临床意义, 相比于开放手术, 经口CO₂激光手术在功能恢复、治疗周期以及并发症控制等方面均显示出明显优势^[13]。此外, 经口CO₂激光手术创伤小, 其可以给复发患者提供

更多的治疗选择。在接受全喉手术的病例中有高达 66.67% 的病例发生了远处转移,这可能与肿瘤的进展程度有关,因为在本研究中,接受全喉手术的病例肿瘤分期偏高,肿瘤多有局部侵犯及淋巴结转移的表现。另外,在所有及时接受了术后化疗的病例中,患者均表现为无病生存。在化疗方案的选择上,我院多选择以小细胞肺癌方案为模型的基于顺铂和依托泊苷的组合,这也应用于大部分相关病例的报道中^[14-15]。目前虽然临床上尚无明确的指南帮助管理喉神经内分泌肿瘤的治疗,但鉴于本研究结果,对于暴露良好的早期神经内分泌肿瘤患者,临床应优先考虑经口 CO₂ 激光手术方案,同时确保术中切除足够的安全边界。若切除的安全边界不足,可考虑改行开放手术。对于进展至晚期的喉神经内分泌肿瘤,进行多模式的综合治疗或许能使患者更为受益。

在探讨肿瘤的生物学行为方面,研究观察到分化程度不同的喉神经内分泌肿瘤之间存在差异。低分化的喉神经内分泌癌表现出更高的侵袭性和转移能力。与分化良好的喉神经内分泌癌相比,喉神经内分泌癌患者的肿瘤明显更大,差异有统计学意义。尽管结果显示低分化型喉神经内分泌癌患者的淋巴转移及远处转移倾向更高,但组间比较显示差异无统计学意义,这有可能与样本量较少有关。此外,两种分化程度不同的喉神经内分泌癌还在 BMI 上差异有统计学意义。BMI 在临床上易于测量且应用广泛,先前的研究^[16-18]表明 BMI 与肿瘤的进展、预后密切相关,例如 Sahin 等^[16]在乳腺癌领域中报告了 BMI 与肿瘤亚型之间的相关性。这些发现提示 BMI 可能作为评估肿瘤生物学行为和预测患者预后的有用指标。

26 例病例分析结果发现淋巴结转移、远处转移和 Ki-67 标记指数是影响喉神经内分泌肿瘤患者总生存率的重要因素。淋巴结转移及远处转移作为降低生存时间的独立危险因素在头颈肿瘤中已经得到充分证明。淋巴结转移是导致远处转移的潜在影响因素,而远处转移往往是导致死亡的直接因素^[19-21]。因此,针对有淋巴结转移的患者,临床医生在治疗上应该更加积极彻底,复查也应更加频繁并注意检查全身情况。淋巴结转移与肿瘤分期之间存在一定的联系,在某些情况下,肿瘤 TNM 分期对预后的影响可以用淋巴结转移对生存结局的影响来解释。根据美国癌症联合委员会第 8 版分期系统,在一定条件下,具有淋巴结转移的肿瘤均为 III 期或 IV 期,这使得统计分析中的这两个因素存在了共线性。事实上,在广泛的临床实践中,肿瘤的 TNM 分

期在评估侵袭范围、疾病进展程度和预后方面的能力已得到充分肯定^[22]。对于喉神经内分泌肿瘤患者,肿瘤 TNM 分期依旧是指导治疗的一个重要工具。

Ki-67 作为一种在细胞分裂时表达的蛋白质,其水平能够反映出肿瘤细胞增殖的活跃程度^[23-24]。不仅如此,Ki-67 标记指数是头颈部神经内分泌肿瘤进行病理分类的标准之一,Ki-67 指数越高提示肿瘤分化越低^[25]。这与本研究结果一致,且这一差异具有统计学意义。相关研究发现 Ki-67 标记指数在胃肠道及胰腺的神经内分泌肿瘤中具有重要的诊断和预后作用^[26]。此外,在头颈恶性肿瘤类似的研究中也揭示 Ki-67 标记指数对于肿瘤患者的管理具有重要的临床意义。Gioacchini 等^[27]通过对 18 项喉鳞状细胞癌研究的 Meta 分析发现,Ki-67 标记指数的高表达与患者不良预后显著相关。此外,多项临床研究证实,Ki-67 标记指数可作为喉鳞状细胞癌及甲状腺乳头状癌患者复发风险评估的重要生物学指标^[28]。本研究进一步拓展了 Ki-67 标记指数对于预测喉神经内分泌肿瘤预后的临床价值,Ki-67 标记指数的高表达提示肿瘤增殖快并且分化差,总生存率也低。

近年来,炎症在肿瘤发生和预后中的作用的研究受到广泛关注。外周血的炎性生物标志物,尤其是中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值,已被证明是多种癌症的独立预后生物标志物^[29-30]。然而,在本研究中,这些生物标志物与生存结局并无明显的相关性。当然,样本量较小可能会影响最终结果,因此有必要使用更大样本的临床数据去进行进一步验证。

本研究存在若干局限性,主要受限于喉神经内分泌肿瘤的发病率,统计结果的可靠性可能受到影响。此外,随访时间较短的患者其最终预后具有不确定性。尽管如此,研究发现分化程度不同的喉神经内分泌肿瘤之间的部分差异性及其与喉神经内分泌肿瘤总生存率明显相关的临床指标。这对我们下一步继续关注相关病例进行完善总结及临床决策提供了有益的参考。

综上,具有吸烟饮酒史的老年男性是喉神经内分泌肿瘤的患病危险人群。此类肿瘤常原发于声门上区,相较于喉鳞状细胞癌具有更差的生物学行为和预后。不同分化程度的喉神经内分泌肿瘤的生物学行为具有差异,其中喉神经内分泌癌表现出了更低的 BMI、更高的 Ki-67 指数及更大的肿瘤体积。淋巴结转移、远处转移、高 Ki-67 标记指数对喉神经

内分泌肿瘤的总生存率有显著的负面影响。

参考文献:

- [1] Yuan CC, Jiao F, Zhai CW, et al. Application of INSM1 in diagnosis and grading of laryngeal neuroendocrine carcinoma [J]. *Laryngoscope*, 2021, 131 (10): E2662-E2668. doi:10.1002/lary.29554
- [2] Mete O, Wenig BM. Update from the 5th edition of the world health organization classification of head and neck tumors: overview of the 2022 WHO classification of head and neck neuroendocrine neoplasms [J]. *Head Neck Pathol*, 2022, 16 (1): 123-142. doi: 10.1007/s12105-022-01435-8
- [3] Wang Y, Liu DL, She CP. Clinical diagnosis and treatment of primary laryngeal neuroendocrine carcinoma [J]. *Ear Nose Throat J*, 2023; 1455613231155853. doi: 10.1177/01455613231155853
- [4] Ghosh R, Dutta R, Dubal PM, et al. Laryngeal neuroendocrine carcinoma: a population-based analysis of incidence and survival [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 153 (6): 966-972. doi:10.1177/0194599815594386
- [5] 毛泽凡, 陈曦, 程雷. 喉神经内分泌瘤的研究进展 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36 (4): 114-119. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.1.2021.152
MAO Zefan, CHEN Xi, CHENG Lei. Research advances in neuroendocrine carcinoma of the larynx [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36 (4): 114-119. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2021.152
- [6] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. *AJCC Cancer Staging Manual Eighth Edition* [M]. Berlin: Springer Nature, 2016: 149-161
- [7] 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): 707-15. doi: 10.1002/hed.23666
- [8] Di Credico G, Polesel J, Maso LD, et al. Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration [J]. *Br J Cancer*, 2020, 123 (9): 1456-1463. doi:10.1038/s41416-020-01031-z
- [9] Chung EJ, Baek SK, Kwon SY, et al. Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2008, 1 (4): 217-220. doi: 10.3342/ceo.2008.1.4.217
- [10] 张洋, 段翰源, 李祖飞, 等. 25 例喉神经内分泌瘤的诊治与临床分析 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32 (7): 607-611. doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.07.009
ZHANG Yang, DUAN Hanyuan, LI Zufei, et al. Diagnosis, treatment and clinical analysis of 25 cases of laryngeal neuroendocrine carcinoma [J]. *Journal of Cancer Control and Treatment*, 2019, 32 (7): 607-611. doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.07.009
- [11] 魏东敏, 李文明, 曹晟达, 等. 声门上型喉癌 184 例手术治疗分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54 (5): 334-338. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.05.004
WEI Dongmin, LI Wenming, CAO Shengda, et al. Surgical treatment in 184 patients with supraglottic carcinoma at a single institute [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2019, 54 (5): 334-338. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.05.004
- [12] 董春光, 李利, 韩加辉, 等. 经口 CO₂ 激光治疗侵及前连合的早期声门型喉癌 22 例 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2022, 29 (10): 613-616. doi:10.16066/j.1672-7002.2022.10.001
DONG Chunguang, LI Li, HAN Jiahui, et al. Treatment of early glottic laryngeal carcinoma involving anterior commissure with transoral CO₂ laser [J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2022, 29 (10): 613-616. doi:10.16066/j.1672-7002.2022.10.001
- [13] 鞠骏, 王嘉森, 侯思源, 等. 早期声门型喉癌 385 例内镜手术疗效的回顾性研究 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2024, 59 (10): 1020-1028. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20240605-00338
JU Jun, WANG Jiasen, HOU Siyuan, et al. A retrospective study on the prognosis of endoscopic surgery for 385 early glottic cancer patients [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2024, 59 (10): 1020-1028. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20240605-00338
- [14] Becht R, Kie bowski K, ychowska J, et al. Small cell carcinoma with neuroendocrine differentiation of subglottic larynx-a case report [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1222418. doi:10.3389/fonc.2023.1222418
- [15] Strojjan P, Hernandez-Prera JC, Beitler JJ, et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: a comparative analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 78: 42-51. doi:10.1016/j.ctrv.2019.08.002
- [16] Sahin S, Erdem GU, Karatas F, et al. The association between body mass index and immunohistochemical subtypes in breast cancer [J]. *Breast*, 2017, 32: 227-236. doi:10.1016/j.breast.2016.09.019
- [17] Te Riele RM, Dronkers EC, Wieringa MH, et al. Influence of Anemia and BMI on prognosis of laryngeal squamous cell carcinoma: Development of an updated prognostic model [J]. *Oral Oncol*, 2018, 78: 25-30. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.01.001

- [18] Zhang ZX, Yan XL, Lu Y, et al. The prognostic impact of BMI on colorectal cancer is stratified by tumor location[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 987518. doi:10.3389/fonc.2022.987518
- [19] Duprez F, Berwouts D, De Neve W, et al. Distant metastases in head and neck cancer[J]. *Head Neck*, 2017, 39(9): 1733-1743. doi:10.1002/hed.24687
- [20] Reticker-Flynn NE, Zhang WR, Belk JA, et al. Lymph node colonization induces tumor-immune tolerance to promote distant metastasis[J]. *Cell*, 2022, 185(11): 1924-1942.e23. doi:10.1016/j.cell.2022.04.019
- [21] Molteni G, Nocini R, Mattioli F, et al. Impact of lymph node ratio and number of lymph node metastases on survival and recurrence in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2023, 45(9): 2274-2293. doi:10.1002/hed.27471
- [22] Wunschel M, Neumeier M, Utpatel K, et al. Staging more important than grading Evaluation of malignancy grading, depth of invasion, and resection margins in oral squamous cell carcinoma[J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(3): 1169-1182. doi:10.1007/s00784-020-03421-2
- [23] Bal M, Sharma A, Rane SU, et al. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: a clinicopathologic analysis of 27 neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas[J]. *Head Neck Pathol*, 2022, 16(2): 375-387. doi:10.1007/s12105-021-01367-9
- [24] 徐诺文, 冀永进, 卓荷荻, 等. 喉神经内分泌癌 12 例临床分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(11): 1334-1338. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20220328-00138
- XU Nuowen, JI Yongjin, ZHUO Hedi, et al. Clinical analysis of 12 cases of laryngeal neuroendocrine carcinoma[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2022, 57(11): 1334-1338. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20220328-00138
- [25] Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(12): 1770-1786. doi:10.1038/s41379-018-0110-y
- [26] La RS. Diagnostic, prognostic, and predictive role of Ki67 proliferative index in neuroendocrine and endocrine neoplasms: past, present, and future[J]. *Endocr Pathol*, 2023, 34(1): 79-97. doi:10.1007/s12022-023-09755-3
- [27] Gioacchini FM, Alicandri-Ciuffelli M, Magliulo G, et al. The clinical relevance of Ki-67 expression in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(7): 1569-1576. doi:10.1007/s00405-014-3117-0
- [28] Xu QQ, Li QJ, Xu Z, et al. Prognostic value of the immunohistochemical score based on four markers in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1076890. doi:10.3389/fimmu.2023.1076890
- [29] Cong R, Kong FF, Ma J, et al. Combination of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio: a superior prognostic factor of endometrial cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 464. doi:10.1186/s12885-020-06953-8
- [30] Zhao YH, Qin JB, Qiu ZF, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio to laryngeal squamous cell carcinoma: a meta-analysis[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2022, 88(5): 717-724. doi:10.1016/j.bjorl.2020.09.015

(编辑:李纬)

(上接第 78 页)

- [18] 连冈. 鼻内镜下单纯鼻底开窗术治疗上颌骨囊肿的临床观察[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 25(11): 489-490, 494. doi:10.3969/j.issn.1001-1781.2011.11.004
- LIAN Gang. Treatment of maxillary cyst with endoscopic fenestration in nasal bottom[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2011, 25(11): 489-490, 494. doi:10.3969/j.issn.1001-1781.2011.11.004
- [19] Seno S, Ogawa T, Shibayama M, et al. Endoscopic sinus surgery for the odontogenic maxillary cysts[J]. *Rhinology*, 2009, 47(3): 305-309. doi:10.4193/Rhin08.162
- [20] Bosma LS, Zachiu C, Denis de Senneville B, et al. Technical note: intensity-based quality assurance criteria for deformable image registration in image-guided radiotherapy[J]. *Med Phys*, 2023, 50(9): 5715-5722. doi:10.1002/mp.16367
- [21] Alhammadi MS, Almashraqi AA, Khadhi AH, et al. Orthodontic camouflage versus orthodontic-orthognathic surgical treatment in borderline class III malocclusion: a systematic review[J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(11): 6443-6455. doi:10.1007/s00784-022-04685-6
- [22] 寇鹏, 李迎梅, 李志萍, 等. 3D 打印改良牙支持式塞治器在下颌骨囊性病变更开窗引流中的应用[J]. *上海口腔医学*, 2023, 32(2): 203-208. doi:10.19439/j.sjos.2023.02.017
- KOU Peng, LI Yingmei, LI Zhiping, et al. Application of 3D printing modified tooth-supported cyst plug in decompression of mandibular cystic lesions[J]. *Shanghai Journal of Stomatology*, 2023, 32(2): 203-208. doi:10.19439/j.sjos.2023.02.017

(编辑:李纬)