

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424049

· 耳科疾病专栏 ·

中耳神经内分泌腺瘤的临床诊治

焦彦超¹, 洪拥军¹, 刘鹏¹, 曾培基¹, 陈宏¹, 丁鑫²

(1. 厦门大学附属中山医院耳鼻咽喉头颈外科, 福建 厦门 361004; 2. 厦门大学附属中山医院病理科, 福建 厦门 361004)

摘要: **目的** 探讨中耳神经内分泌腺瘤 (MEANTs) 的临床表现及诊疗方法, 提高对该疾病的认识。 **方法** 回顾性分析 2020—2022 年厦门大学附属中山医院耳鼻咽喉科收治的 2 例 MEANTs 的临床资料, 包括术前耳内镜、听力检查和影像学检查, 术后病理诊断资料以及术后随访情况。 **结果** 2 例均为男性, 1 例为右耳, 1 例为左耳。耳内镜下表现 1 例见外耳道淡红色新生物, 鼓膜窥不清; 另 1 例表现为鼓膜完整膨隆。颞骨 CT 显示鼓室软组织影, 可延伸至乳突和外耳道, 包绕听小骨, 听骨链无明显骨质破坏; MRI 表现为鼓室等 T1 等 T2 信号影, 增强后明显强化。2 例均行改良乳突根治术 + 听骨链重建术 + 鼓膜修补术。病理形态呈现腺样或巢状实性结构, 免疫组化呈现 CK-P 和神经内分泌标记物不同程度的阳性表达。2 例患者在随访期间内均未发现肿瘤复发。 **结论** MEANTs 是一种罕见疾病, 具有良性形态特征和缓慢生长的特点, 临床表现不典型, 确诊依靠病理检查, 手术完整切除是治疗 MEANTs 的主要手段。由于肿瘤具有潜在局部复发或转移的特性, 术后需要定期随访。

关键词: 中耳; 神经内分泌腺瘤; 乳突根治术; 免疫组织化学

中图分类号: R764.2

Clinical diagnosis and treatment of middle ear adenomatous neuroendocrine tumors

JIAO Yanchao¹, HONG Yongjun¹, LIU Peng¹, ZENG Peiji¹, CHEN Hong¹, DING Xin²

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361004, China; 2. Department of Pathology, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361004, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical manifestations, diagnosis and treatment of middle ear adenomatous neuroendocrine tumors (MEANTs) and improve the understanding of MEANTs. **Methods** The clinical data of 2 cases of MEANTs admitted to the Department of Otolaryngology, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University from 2020 to 2022 were retrospectively analyzed, including preoperative endoscopy, hearing examination and imaging examination, postoperative pathological diagnosis data and postoperative follow-up. **Results** All two cases were male. One MEANTs occurred on the right side, another occurred on the left side. Endoscope examination of one case revealed that the right external ear canal was filled with reddish polypoid tissues, tympanic membrane was not possible to visualize. Another case presented with complete bulging of the tympanic membrane. In temporal bone CT, the soft-tissue mass located the middle ear was found to extend to the antrum and the external auditory canal. MEANTs tend to surround the ossicles without erosion. MRI images showed equal T1 and T2 signals with intensifying in tympanum. Two patients underwent canal wall down mastoidectomy and ossicular reconstruction. Both cases showed adenoid or solid nest-like structures in the pathological morphology. Immunohistochemistry showed different levels of CK-P and neuroendocrine markers. Two patients showed no evidence of recurrence during followed up. **Conclusions** MEANTs are rare middle ear masses with benign morphological features and its clinical manifestations are not typical. MEANTs surgical resection of the tumor is the main method of treatment. Regular follow-up of the patients is required after surgery.

Keywords: Middle ear; Adenomatous neuroendocrine tumors; Mastoidectomy; Immunohistochemistry

基金项目: 2021 年厦门市医疗卫生指导性项目 (3502Z20214ZD1060)。

第一作者简介: 焦彦超, 女, 硕士, 副主任医师。

通信作者: 丁鑫, Email: xinding2014@gmail.com

中耳神经内分泌腺瘤(middle ear adenomatous neuroendocrine tumors, MEANTs)是一种罕见的具有上皮和神经内分泌分化的中耳原发肿瘤,占中耳肿瘤不到2%^[1]。1976年,Hyams和Michael首次提出中耳腺瘤的概念^[2],1980年,Murphy等^[3]报道了1例类似的中耳肿瘤,其组织化学染色显示出神经内分泌特征,因此将其标记为类癌。随着免疫组织化学及分子生物学技术的发展和运用,人们对MEANTs的认识逐渐深入。2017版WHO头颈肿瘤分类中,提出中耳腺瘤的同义词,如MEANTs、具有神经内分泌分化的中耳腺瘤和中耳类癌等。但由于该病临床特征不典型,诊断和治疗缺乏标准,耳鼻咽喉科医生对其诊疗存在困难。现报道我院诊治的2例MEANTs患者,从临床特点、影像学表现、病理特征及治疗方面对该疾病进行分析,为临床诊疗提供参考。

1 临床资料

1.1 病例1

患者,男,39岁。因右耳听力下降1年于2022年10月13日就诊,既往右耳无流脓,无耳痛,无耳鸣,无面瘫。专科检查:右侧外耳道可见一肿物,呈淡红色,表面光滑,阻塞外耳道,右耳鼓膜未窥及(图1);左耳鼓膜完整,标志清晰。纯音测听提示右耳传导性聋,骨导平均阈值5 dBHL,气导平均阈值50 dBHL,骨气导差45 dBHL;左耳听力正常。颞骨CT提示:右耳中耳乳突炎,右耳道软组织影(图2)。入院诊断:中耳病变待查(右),外耳道肿物待查(右)。2022年10月17日全麻下行耳内镜+显微镜联合改良乳突根治术+听骨链重建术+鼓膜修补术。术中耳内镜下见右耳道淡红色肉芽样新生物,自鼓膜松弛部突入外耳道,肿物质脆,极易出血,术中立即送快速病理检查。肿物占满整个鼓室和鼓窦,与周围结构边界尚清,听小骨被肿物包裹,清理鼓室病变,取出锤骨和砧骨,镫骨活动良好。耳后入路行改良乳突根治术,清理乳突、鼓窦病变。取部分听骨链膈复物植入术(partial ossicular replacement prosthesis, PORP)重建听骨链,耳屏软骨行鼓膜修补术。术中冷冻病理结果:肿瘤细胞呈梭形及卵圆形,细胞较温和,呈巢状、梁索状,间质纤维化,考虑副神经节瘤可能。术后常规病理结果:符合神经内分泌腺瘤。免疫组化结果:CK-P(+), SYN(+), CD56(+), CgA(+), CK7(局灶+), P63(个别细胞+), CK5/6(个别细胞+), S-100(-), CD117(局灶+),

Ki-67(+,约2%), GCDFP-15(-), 见图3。目前已随访1年,术后行中耳CT检查,肿瘤无复发(图4)。

1.2 病例2

患者,男,27岁,因左耳听力下降伴耳闷1周、加重伴耳痛4d于2020年12月21日入院。既往左耳无流脓,无耳鸣,无面瘫。专科查体:左外耳道通畅,左耳鼓膜充血膨胀,标志不清(图5),右耳鼓膜完整。纯音测听提示左耳传导性聋,骨导平均阈值8 dBHL,气导平均阈值45 dBHL,骨气导差37 dBHL;右耳听力正常。颞骨CT示左耳乳突密度增高影,左耳中耳可见软组织影填充,包绕听小骨(图6)。入院诊断:中耳病变待查(左),原发性中耳胆脂瘤? 2020年12月24日行改良乳突根治术+听骨链重建术+鼓膜修补术。术中见左耳气化型乳突,乳突、鼓窦被肉芽填充,边界尚清,易出血,开放乳突和鼓窦,鼓室充满肉芽,听骨链被肉芽包绕,清理肉芽,取出锤骨和砧骨,镫骨活动良好,人工听骨听力重建,颞肌筋膜行鼓膜修补术。术后常规病理结果:符合神经内分泌腺瘤。免疫组化结果:CK-P(+), CK-H(+), CK-L(+), SYN(灶+), CgA(灶+), CD56(-), Ki-67(阳性率约5%), S-100(-), SOX-10(-), P63(鳞化+), P40(鳞化+), CK5/6(鳞化+), 见图7。特殊染色结果:AB-PAS(AB+)。目前已随访3年,术后复查颞骨CT鼓室和鼓窦未见软组织影,可见已植入人工听骨,无复发(图8)。

2 讨论

2.1 起源

MEANTs是一种罕见肿瘤,它具有神经内分泌和腺体组织学特征,使其目前还存在各种其他命名,如中耳腺瘤、中耳类癌、中耳腺瘤/类癌等^[1,4-5]。目前,对其组织学起源仍存在争议,可能来源于中耳的腺体成分,并分化为具有腺体、神经内分泌或双重功能^[2];也有学者提出中耳黏膜来源于内胚层,中耳缺乏具有神经内分泌特性的细胞,Torske等^[4]认为这种肿瘤可能起源于未分化的干细胞,该理论解释了上皮成分以及具有神经内分泌标志物的特点。

2.2 临床表现

MEANTs平均发病年龄多在50岁左右(14~80岁)^[6],本组2例患者也符合该年龄特征。最常见的临床表现为渐进性听力下降^[7],其他常见表现还有耳堵塞感或耳流水、耳鸣、眩晕等^[8],少数患者也会出现面神经麻痹。Torske和Thompson报道

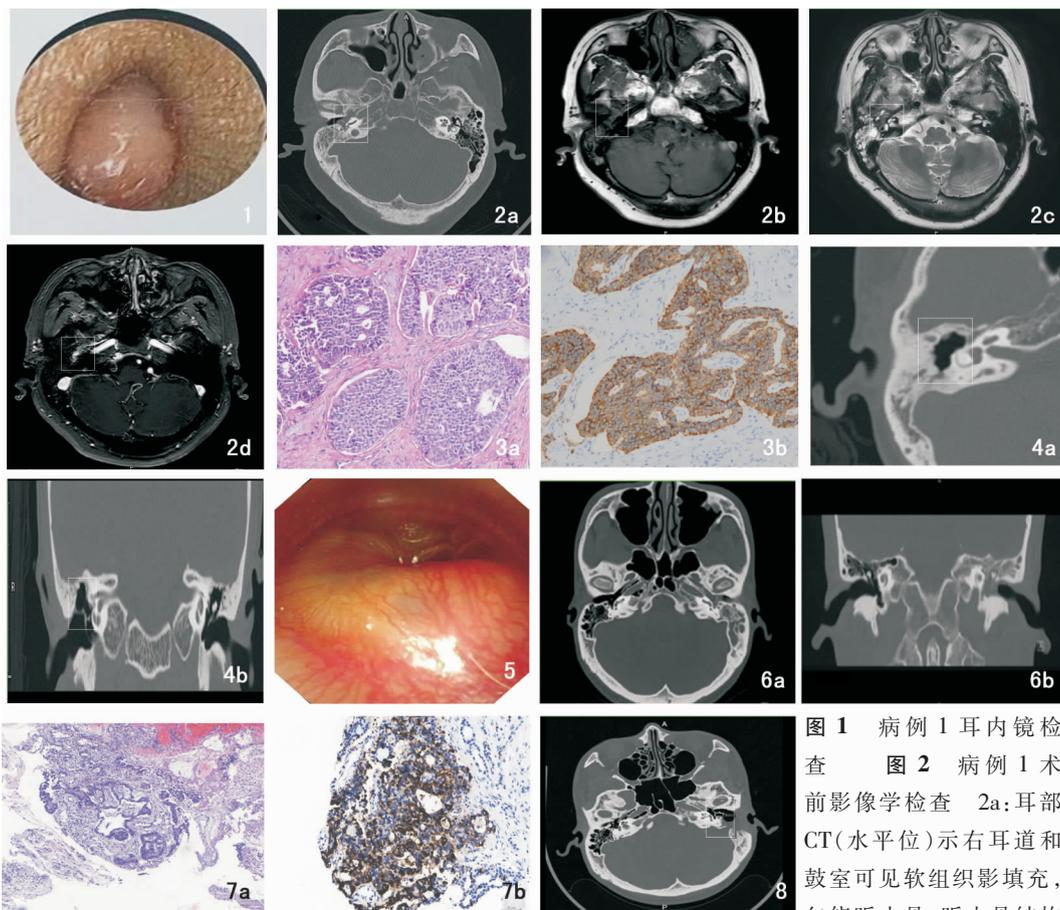


图1 病例1耳内镜检查 图2 病例1术前影像学检查 2a:耳部CT(水平位)示右耳道和鼓室可见软组织影填充,包绕听小骨,听小骨结构欠清;2b:耳部MRI示鼓室、鼓窦及乳突腔在T1呈等信号影;2c:耳部MRI示鼓室、鼓窦的肿瘤等信号影,乳突腔长T2信号影;2d:耳部增强MRI示鼓室鼓窦肿瘤强化,局部呈点状强化,乳突无强化 图3 病例1病理检查 3a:肿瘤形成巢状或筛状的腺体结构,细胞形态温和(HE $\times 100$);3b:Syn弥漫强阳性(免疫组化 $\times 100$) 图4 病例1术后CT检查 4a:水平位示鼓室和鼓窦未见软组织影;4b:冠状位示鼓室和上鼓室未见软组织影,可见已植入的人工听骨 图5 病例2耳内镜检查 图6 病例2术前颞骨CT检查 6a:气化型乳突,左侧乳突密度增高,左耳道和鼓室可见软组织影填充;6b:左耳外耳道和鼓室可见软组织影,包绕听小骨,听小骨结构欠清 图7 病例2病理检查 7a:肿瘤呈大部分腺样及小梁状排列,腺腔内可见分泌物,细胞呈立方或低柱状(HE $\times 40$);7b:CgA阳性(免疫组化 $\times 100$) 图8 病例2术后耳部CT检查(水平位)

欠清;2b:耳部MRI示鼓室、鼓窦及乳突腔在T1呈等信号影;2c:耳部MRI示鼓室、鼓窦的肿瘤等信号影,乳突腔长T2信号影;2d:耳部增强MRI示鼓室鼓窦肿瘤强化,局部呈点状强化,乳突无强化 图3 病例1病理检查 3a:肿瘤形成巢状或筛状的腺体结构,细胞形态温和(HE $\times 100$);3b:Syn弥漫强阳性(免疫组化 $\times 100$) 图4 病例1术后CT检查 4a:水平位示鼓室和鼓窦未见软组织影;4b:冠状位示鼓室和上鼓室未见软组织影,可见已植入的人工听骨 图5 病例2耳内镜检查 图6 病例2术前颞骨CT检查 6a:气化型乳突,左侧乳突密度增高,左耳道和鼓室可见软组织影填充;6b:左耳外耳道和鼓室可见软组织影,包绕听小骨,听小骨结构欠清 图7 病例2病理检查 7a:肿瘤呈大部分腺样及小梁状排列,腺腔内可见分泌物,细胞呈立方或低柱状(HE $\times 40$);7b:CgA阳性(免疫组化 $\times 100$) 图8 病例2术后耳部CT检查(水平位)

1例表现为面神经麻痹^[4],目前认为面神经麻痹主要与肿瘤局部压迫有关,而不是肿瘤侵犯导致^[4,8],手术切除后,面瘫通常能够得到缓解。耳内镜检查可见完整的鼓膜,肿瘤一般局限于中耳内^[9],部分肿瘤可突入外耳道或达乳突腔^[1,10]。本组2例患者症状均表现为听力下降,无耳流脓,无面瘫。耳内镜检查1例表现为外耳道息肉样肿物,另1例为鼓膜完整膨胀的中耳软组织。所以,MEANTs的临床表现没有特征性,难以通过临床表现进行诊断。

2.3 影像学表现

对于MEANTs的影像学评估,颞骨CT可显示病变对骨结构的侵袭或破坏,MRI在显示病变性质以及区分肿瘤和炎症组织方面更为优越^[11]。本组

病例中,病例1术前颞骨CT扫描显示鼓室、乳突和外耳道软组织影,密度均一,包绕听小骨;MRI显示T1W1鼓室乳突等信号影,增强MRI肿瘤明显强化,乳突软组织影无明显强化,考虑阻塞性炎症。病例2颞骨CT示鼓室和乳突可见软组织影,包绕听小骨。2例患者均为气化型乳突,听骨链被软组织包裹,听小骨未见骨质破坏,边缘锐利。结合本组病例结果显示,MEANTs颞骨CT清晰显示鼓室内均匀、低密度和边界清晰的病变,可延伸至乳突和外耳道,包绕听小骨,但通常无骨质破坏,以上特征与郝欣平等^[12]所报道的文献一致。复习近年中耳腺瘤的影像学文献,内耳MRI检查可显示鼓室病变情况,常见T1、T2等信号影,增强MRI肿瘤出现明显强化

影,可以确定肿物范围及与周围结构的关系^[12]。

因此,CT和MRI对MEANTs的评估起到互相补充的作用,对病变进行定位和初步定性。该组病例的不足之处:由于我们早期对MEANTs的认识不足,病例2术前未行MRI检查,病例1完善耳部CT和MRI检查,初步明确病变范围和性质。

2.4 病理学特征

肉眼观察,2例肿瘤切面呈白灰色或灰红色,肿瘤最大径<2 cm,质地较软至中等。镜下观察,2例肿瘤均无包膜,以腺样结构为主,形成“管状”或“背靠背”的腺体结构,腔内可见无定形黏蛋白分泌物。肿瘤细胞一般呈双层细胞结构,内层细胞胞质嗜酸性,内含黏液颗粒^[4];外层细胞为立方基底细胞,胞质内含致密的神经内分泌颗粒。部分肿瘤呈实片状及小梁状结构,分布于纤维间质中。肿瘤细胞核圆形至椭圆形,染色质呈“椒盐样”,胞质呈嗜酸性,细颗粒状。核分裂象不易见,未见明显核的多形性。本组2例均可见上述组织结构,病例2局部可见片状坏死。免疫组化可见肿瘤一般弥漫表达CK-P和SYN、CgA和NSE,CK7常呈强而一致的表达,定位于腺样结构的内层管腔细胞,而神经内分泌标志物在腺样结构的基底细胞层呈阳性,S-100、SMA、TTF1、CDX2和PAX8一般为阴性,Ki-67增值指数一般低表达(1%~2%),腺腔内胞质分泌物对阿辛蓝和PAS染色呈阳性。

2.5 诊断及鉴别诊断

MEANTs是一种罕见的具有非特异性临床表现的疾病,其确诊主要依靠病理学和免疫组化。依据临床表现、颞骨CT和内耳MRI的相对特征性表现,有助于术前诊断。如果临床高度怀疑是MEANTs,建议手术前进行活检以明确诊断。

MEANTs需要与慢性中耳炎、中耳胆脂瘤、副神经节瘤、腺样囊性癌等疾病鉴别。慢性中耳炎、中耳胆脂瘤通常有耳流脓、耳痛和听力下降的病史,耳内镜多有鼓膜穿孔或者鼓膜内陷表现;MEANTs多以听力下降就诊,少有流脓病史,内镜检查可见鼓膜膨隆或外耳道息肉样表现。中耳胆脂瘤颞骨CT显示听小骨和盾板破坏,而MEANTs的CT检查主要表现为气化型乳突,虽然听骨链被肿物包裹,但听骨链和盾板骨质无明显受损;内耳增强MRI检查,慢性中耳炎及胆脂瘤病变均未见强化,而中耳腺瘤病变则表现明显强化。副神经节瘤是中耳常见的原发肿瘤,容易与MEANTs相混淆。副神经节瘤的临床表现通常有搏动性耳鸣,进行性听力丧失也是其最常

见的临床症状。典型副神经节瘤组织病理学经常表现为巢状分布,即“细胞球”模式,同时具有富于血管的基质,借助这两点可帮助与MEANTs相鉴别。副神经节瘤免疫组化也表达神经内分泌标记物,但CK-P、EMA阴性,S-100仅支持细胞阳性。

腺样囊性癌好发于涎腺,偶尔发生在外耳道,发生在中耳十分罕见,多为外耳道腺样囊性癌侵犯中耳,易侵犯神经,造成局部疼痛、面瘫等症状^[13-14]。组织病理学表现为导管上皮和肌上皮构成的筛状、管状和实性结构,筛状结构可形成假囊,囊内为嗜碱性黏液,常常可以看到透明变性的间质围绕肿瘤细胞。免疫组化上皮细胞呈低分子角蛋白和EMA阳性,肌上皮呈现SMA、P63、S-100蛋白阳性。特殊染色显示假囊内黏液PAS和阿辛蓝染色阳性,基底膜层连蛋白和IV型胶原阳性。

2.6 治疗

手术彻底切除是MEANTs的首选治疗方法,手术方法的选择尚无规范化标准。由于绝大多数病例术前和术中无法明确诊断,导致手术方法的选择欠合理和不彻底,术后可能复发^[15]。因此,我们尽可能在保留中耳功能的情况下对病变行根治性切除术。普遍认为应根据Marinelli等^[16]提出的TNMS肿瘤分期系统和治疗方案制定个体化的手术方案^[17]。由于MEANTs患者听小骨容易被肿物包裹,建议术中常规处理听骨链,以减少复发的风险。本组中2例患者为T2期,均行改良乳突乳突根治术+听骨链重建术+鼓室成形术。目前,MEANTs治疗常规不推荐放疗或化疗。放疗主要用于复发、转移或者手术不能够彻底切除肿瘤的患者^[4,18]。

2.7 预后

MEANTs是具有惰性和良性生物学行为的肿瘤^[9],但也存在局部复发及远处转移的风险,有文献报道25%的患者出现局部复发,7%出现转移^[19],因此完整肿瘤切除和长期的定期随访对MEANTs是患者至关重要。

参考文献:

- [1] Bell D, El-Naggar AK, Gidley PW. Middle ear adenomatous neuroendocrine tumors: a 25-year experience at MD Anderson Cancer Center[J]. Virchows Arch, 2017, 471(5): 667-672.
- [2] Hyams VJ, Michaels L. Benign adenomatous neoplasm (adenoma) of the middle ear[J]. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1976, 1(1): 17-26.
- [3] Murphy GF, Pilch BZ, Dickersin GR, et al. Carcinoid tumor of

- the middle ear[J]. *Am J Clin Pathol*, 1980,73(6):816-823.
- [4] Torske KR, Thompson LD. Adenoma versus carcinoid tumor of the middle ear: a study of 48 cases and review of the literature[J]. *Mod Pathol*, 2002, 15(5): 543-555.
- [5] Ramsey MJ, Nadol JB Jr, Pilch BZ, et al. Carcinoid tumor of the middle ear: clinical features, recurrences, and metastases[J]. *Laryngoscope*, 2005, 115(9): 1660-1666.
- [6] Cardoso FA, Monteiro E, Lopes LB, et al. Adenomatous tumors of the middle ear: A literature review[J]. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 21(3): 308-312.
- [7] Marini K, Garefis K, Skliris JP, et al. Middle ear adenomatous neuroendocrine tumor: A rare entity[J]. *Ear Nose Throat J*, 2021;1455613211029785.
- [8] Saliba I, Evrard AS. Middle ear glandular neoplasms: adenoma, carcinoma or adenoma with neuroendocrine differentiation: a case series[J]. *Cases J*, 2009, 2: 6508.
- [9] Katabi N. Neuroendocrine neoplasms of the ear[J]. *Head Neck Pathol*, 2018, 12(3): 362-366.
- [10] Agaimy A, Lell M, Schaller T, et al. 'Neuroendocrine' middle ear adenomas: consistent expression of the transcription factor ISL1 further supports their neuroendocrine derivation[J]. *Histopathology*, 2015, 66(2): 182-191.
- [11] van der Lans R, Engel M, Rijken JA, et al. Neuroendocrine neoplasms of the middle ear: Unpredictable tumor behavior and tendency for recurrence[J]. *Head Neck*, 2021, 43(6): 1848-1853.
- [12] 郝欣平, 杨本涛, 雷雳, 等. 中耳腺瘤的 CT 与 MRI 特征分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(21): 1625-1629.
- [13] Lorini L, Ardighieri L, Bozzola A, et al. Prognosis and management of recurrent and/or metastatic head and neck adenoid cystic carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2021, 115: 105213.
- [14] 程煜天, 徐乐, 马利, 等. 头颈部腺样囊性癌预后分析: 单中心经验[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2023, 21(5): 467-471.
- [15] 徐文瑞, 张晓恒, 姜彦. 原发性中耳类癌 2 例报道并文献复习[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2019, 25(3): 274-280.
- [16] Marinelli JP, Cass SP, Mann SE, et al. Adenomatous neuroendocrine tumors of the middle ear: A multi-institutional investigation of 32 cases and development of a staging system[J]. *Otol Neurotol*, 2018, 39(8): e712-e721.
- [17] Xie B, Zhang S, Dai C, et al. Middle ear adenomatous neuroendocrine tumors: suggestion for surgical strategy[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2022, 88(1): 83-88.
- [18] Bruschini L, Canelli R, Cambi C, et al. Middle ear neuroendocrine adenoma: A case report and literature review[J]. *Case Rep Otolaryngol*, 2020, 2020: 8863188.
- [19] Engel M, van der Lans R, Jansen JC, et al. Management and outcome of middle ear adenomatous neuroendocrine tumours: A systematic review[J]. *Oral Oncol*, 2021, 121: 105465.

(收稿日期:2024-02-04)

本文引用格式:焦彦超,洪拥军,刘鹏,等. 中耳神经内分泌腺瘤的临床诊治[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024,30(6):47-51. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424049

Cite this article as:JIAO Yanchao, HONG Yongjun, LIU Peng, et al. Clinical diagnosis and treatment of middle ear adenomatous neuroendocrine tumors[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(6):47-51. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424049