

Das neuroendokrin differenzierte Larynxkarzinom als Tumorentität - ein Erfahrungsbericht

K. Freimann, H.-J. Welkoborsky

HNO-Klinik, Kopf- und Halschirurgie, Klinikum Region Hannover GmbH, Klinikum Nordstadt, Haltenhoffstr. 41, 30167 Hannover

Einleitung:

Neuroendokrine Malignome manifestieren sich hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt sowie in der Lunge. Das Auftreten dieser Tumorentität im Larynx ist eine Rarität. Unterteilt wird das neuroendokrine Larynxkarzinom in gut-, mittelgradig- und wenig differenzierte Tumore. Diese Unterscheidung ist wichtig in Hinblick auf die Therapie und die Prognose. Das kleinzellige neuroendokrine Karzinom (NEC) ist dabei die am geringsten differenzierte Unterform im Bereich des Larynx. Während beim gut und mäßig differenzierten neuroendokrinen Karzinom eine operative Therapie mit anschließender adjuvanter Radiatio empfohlen wird, wird beim gering differenzierten NEC in der Literatur eine primäre Radiochemotherapie favorisiert.

Hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebenszeit hat das kleinzellige NEC des Larynx mit nur etwa 5% die ungünstigste Prognose (gut- bis mittelgradig differenzierte NEC: 5-Jahres-Überlebensrate von 48,7%)¹.

Methoden:

Die histopathologischen Befunde von Larynxkarzinom-Patienten wurden für die Jahre 2004 bis 2014 auf die Diagnose eines NEC untersucht. Zudem wurde das Staging, die durchgeführte Therapie sowie der klinische Verlauf bei den betroffenen Erkrankten dokumentiert.

Ergebnisse I - Fallvorstellungen:

Im gewählten 10-Jahres-Zeitraum wurden in unserer Klinik drei Patienten mit einem neuroendokrinen Larynxkarzinom behandelt. Im folgenden werden diese Fälle kurz vorgestellt:

1.Fall: K.S., männlich, 67 Jahre

10/2005: notfallmäßige Vorstellung mit Dyspnoe und akuter Pneumonie, anamnestisch Z.n. Larynxkarzinom rechts 1989 mit frontolateraler Larynxteilresektion und adjuvanter Radiatio (pT2 cN0 cM0, histologisch Plattenepithelkarzinom)

10/2005: Mikrolaryngoskopie mit Tumordebülking supraglottisch rechts

Histologisch: Plattenepithelkarzinom mittlerer Differenzierung
TNM-Stadium cT3 cN2b cM0.

10/2005: Staginguntersuchungen: CT-Kopf/ -Hals/ -Thorax, Sono-Hals und -Abdomen: kein Nachweis von Filiae

11/2005: Laryngektomie, modifiziert radikale Neck dissection links, radikale Neck dissection rechts mit Resektion der A. carotis externa, Thyreoidektomie, Provox-Einlage

Histologie: neuroendokrines Karzinom der Supraglottis, mittlere Differenzierung

TNM-Stadium pT3 pN1 cM0 R0 G2

12/2005: Planung einer adjuvanten Radiatio

01/2006: zunehmende Eintrübung des Pat, im cCT jetzt Nachweis eines kleinen rechtsseitigen Marklagerinsultes

06.01.2006: dringender V.a. Leberfiliae im Abdomen-Sono, röntgenologisch pulmonale Filiae nicht auszuschließen

07.01.2006: Exitus letalis (Herz-Kreislaufversagen)

2.Fall: R.S., männlich, 57 Jahre

08/2011: Erstvorstellung mit Dysphonie

09/2014: Mikrolaryngoskopie mit Probeentnahme aus der Glottis links (Abb. 1)

Histologisch: primäres kleinzelliges neuroendokrines Karzinom

TNM-Stadium cT1a uN2b cM0



Abb. 1: Mikrolaryngoskopie: Darstellung eines Tumors am linken Stimmband

09/2014: Staginguntersuchungen mittels PET-CT (F-18 FDG):



Abb. 2: PET: Nachweis gesteigerten Glukosemetabolismus im SB links, prä-laryngeal, in links cervicalen Lymphknoten sowie in einem retrothyreoidalen Lymphknoten rechts.

10/2014: Neck dissection bds, Hemithyreoidektomie rechts, geplante Laser-MLS; nicht durchgeführt, da Primärtumor weit nach subglottisch wächst, sanierbar nur durch Laryngektomie und Tracheateilresektion (Abb.3),

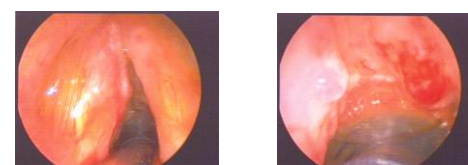


Abb. 3: Ausgedehnter Tumor der linken Larynxhälfte bis nach subglottisch

Ende 10/2014: Laryngektomie, Tracheateilresektion, Hemithyreoidektomie links, Laryngoplastik

TNM-Stadium pT3 pN2c cM0 G3 V1 L0 R0

12/2011: Kontroll-Panendoskopie, histologisch kein Nachweis für ein Tumor-Rezidiv

12/2011-01/2012: adjuvante Radiatio bis 59,4 Gy mit sequentieller Chemotherapie mit Cisplatin/ Etoposid

05/2012: Kontroll-Panendoskopie ohne Anhalt für Rezidiv

11/2012: erneute Kontroll-Panendoskopie, jetzt Nachweis von Tumorrezidiv

01/2013: Patient verstorben

3. Fall: A.I., männlich, 64 Jahre

10/2014: Erstvorstellung mit Dysphonie seit 2-3 Monaten
11/2014: Mikrolaryngoskopie mit Probeentnahme aus der Supraglottis

Histologie: kleinzelliges neuroendokrines Larynxkarzinom

TNM-Stadium: cT4a uN2b cM0 (Abb. 4)

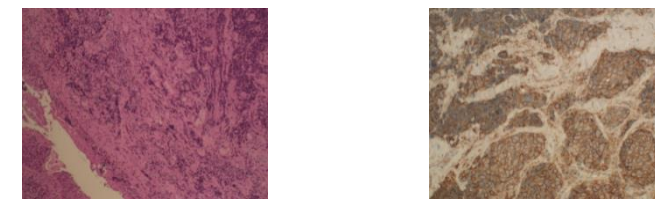


Abb. 4: Histologische Untersuchung (HE-Färbung) und immunhistochemische Untersuchung (CD56) eines NEC des Larynx

11/2014: Staginguntersuchungen: CT-Hals/ Thorax, MRT-Kopf, Skelett-Szintigraphie, Sonographie-Hals und -Abdomen; kein Anhalt für Filiae

11/2014: Laryngektomie, Hemithyreoidektomie, Resektion der infrahyoidalen Muskulatur rechts sowie funktionelle Neck dissection bds

TNM-Stadium pT4a pN2b cM0 L1 V1 R1 G3

01-03/2015: adjuvante Radiochemotherapie (stationär) mit 72 Gy und simultaner Gabe von Cisplatin 60mg/m² und Etoposid 120mg/m²

03/2015: Vorstellung in Tumornachsorge-Sprechstunde nach Abschluss der Radiochemotherapie: kein Hinweis auf lokoregionäres Rezidiv

Ergebnisse II:

Von den drei bei uns diagnostizierten neuroendokrinen Larynxkarzinomen waren zwei vom gering differenzierten, kleinzelligen Subtyp, eines war ein mittelgradig differenziert. Der fulminanteste Verlauf eines NEC war entgegen den Angaben in der Literatur bei uns der Fall eines mittelgradig differenzierten Larynxkarzinoms (1. Fall). Hier kam es innerhalb von nur 4 Wochen zum dringenden V.a. Metastasierung in der Leber und der Lunge. Die weitere Diagnostik und Therapie konnte aufgrund der rapiden Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit letalem Ausgang nicht mehr erfolgen.

Bei den gering differenzierten, kleinzelligen NEC des Larynx (Fall 2 und 3) wurde nach histologischer Sicherung der Diagnose eine unterschiedliche Staging-Untersuchung durchgeführt: Im Fall 2 wurde zusätzlich zur CT-Diagnostik eine PET-CT vorgenommen, im Fall 3 erfolgten eine CT / MRT-Bildgebung sowie eine Skelett-Szintigraphie. In beiden Fällen wurde nach Vervollständigung des Staging in der interdisziplinären Tumorkonferenz die Empfehlung zur chirurgischen Therapie vor kombinierter adjuvanter Radiochemotherapie (RCT) ausgesprochen und im Verlauf

der tumorchirurgische Eingriff vorgenommen.

Im Fall 2 und 3 schloss sich eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin/ Etoposid an - gemäß der Empfehlungen beim kleinzelligen Bronchialkarzinom

Im Falle 2 lag das rezidivfreie Überleben hiermit bei 13 Monaten. Im Fall 3 kann bisher keine Aussage zum rezidiv-tumorfreen Überleben gemacht werden, da die adjuvante Therapie gerade erst beendet worden ist.

Diskussion:

Neuroendokrine Tumore des Larynx sind eine sehr seltene Tumorentität. Klinisch lassen sie sich nicht von anderen malignen Raumforderungen unterscheiden. Die Diagnose kann erst immunhistochemisch gestellt werden, in dem das Vorliegen von neuroendokrinen Markern (z.B. CD 56, NSE, Synaptophysin, Chromogranin) nachgewiesen wird. In allen drei bei uns diagnostizierten Fällen wurde Chromogranin A, und CD 56 von den Tumorzellen exprimiert bei gleichzeitiger Negativität für plattenepitheliale Marker (wie z.B. Zytokeratin 5/6). Der Proliferationsmarker Ki67 konnte mit >70% im 2. Fall nachgewiesen werden, im 3. Fall war eine Expression des Proliferationsmarkers MiB1 mit 50% erhöht nachweisbar. Die Ätiologie der laryngealen neuroendokrinen Tumoren ist weitgehend ungeklärt. Wie auch bei unserem Patientengut beobachtet, wird ein starker Nikotinabusus als Risikofaktor angenommen. Einen Gendefekt, wie z.B. beim MEN/ II konnte bisher beim laryngealen NEC nicht gefunden werden.

Das NEC des Larynx weist histopathologisch und immunhistochemisch ein identisches Verhalten wie die neuroendokrinen Tumoren anderer Lokalisationen (z.B. Gastrointestinaltrakt oder Lunge) auf. Daher ist ein umfassendes Staging zum Ausschluss eines andernorts vorhandenen Primärtumors notwendig. Auch müssen mögliche (Fern-)Metastasen ausgeschlossen werden. Hinsichtlich der geeignetsten Staging-Methode wird das PET-CT in der Literatur bevorzugt². Als Mindeststandard ist ein Staging mittels MRT/ CT-Diagnostik mit Skelett-Szintigraphie notwendig.

Die Therapie des NEC gestaltet sich aufgrund des häufig aggressiven Verhaltens mit früher Metastasierung schwierig. Empfohlen wird beim gut- bis mittelgradig differenzierten NEC des Larynx ein operatives Vorgehen mit adjuvanter Radiatio/ Radiochemotherapie. Im Falle des gering differenzierten NEC soll eine operative Therapie keinen Vorteil vor primärer RCT wie beim kleinzelligen Bronchialkarzinom haben. Die Prognose ist jedoch als schlecht anzusehen.

Literatur:

¹ Ferlito, A, Silver, C.E., Bradford, C.R. et al (2009) Neuroendocrine neoplasms of the larynx: An overview, Head & Neck 31(12):1634 - 1646.

² Jumah MD, Fleiner F, Wendt S, Pavel M, Schwabbe M, Göktas Ö, Gering differenziertes neuroendokrines Larynxkarzinom: Diagnostische Besonderheiten, Therapiestrategie und Prognose. HNO 2009; 57:135-141