

מחלות ממאירות של תיבת הקול - אבחון, סיווג וטיפול בשאתות ממקור נירואנדוקריני בישראל

תקציר:

הקדמה: תיבת הקול היא האתר השכיח ביותר לשאתות באזור הראש והצוואר. שאתות נירואנדוקריניות מסווגות מבחינה מורפולוגית על פי מקור התאים, לשאתות ממקור אפיתלי וממקור עצבי (פאראנגליומה). סיווג שאתות נירואנדוקריניות של תיבת הקול עבר שינויים משמעותיים בשנים האחרונות. **מטרות:** לחקור את שאתות תיבת הקול בישראל תוך התמקדות בסוגים המורפולוגיים השונים. לחקור את השאתות הנירואנדוקריניות בתיבת הקול שטופלו במרכז רפואי שלישי, תוך תיאור הסיווג העדכני ונקודות מחלוקת אבחוניות וטיפוליות.

שיטות מחקר: נערכה חקירה רטרוספקטיבית של שאתות תיבת הקול במרכז רפואי שלישי בין השנים 2007-2016 יחד עם חקירת כלל שאתות תיבת הקול בישראל בין השנים 2005-2014. מפורט הסיווג העדכני של שאתות נירואנדוקריניות של תיבת הקול, תוך הבנת השינויים שחלו בסיווג במרוצת השנים ומשמעותם. **תוצאות:** כ־220 חולים חדשים עם שאתות תיבת הקול אובחנו בישראל בממוצע בשנה בתקופת המחקר. מרבית השאתות (95%) היו של תאי קשקש, אך לא נמצא פירוט נוסף לגבי שאתות נירואנדוקריניות שונות.

בשנים האמורות, אובחנו בבית החולים הדסה עין כרם שלושה חולים בעשור החמישי לחייהם עם שאת נירואנדוקרינית של האיזור הסופראגלוטי של תיבת הקול מסוג פרהנגליומה, קרצינואיד טיפואי, ושאת נירואנדוקרינית של תאים קטנים. האבחון, הטיפול וההישרדות מתוארים.

מסקנות: קבוצת השאתות הנירואנדוקריניות בתיבת הקול אינה אחידה, נדירה ובעלת מאפיינים ייחודיים. חוסר הבהירות בתהליכי האבחון, הסיווג והתיעוד של שאתות נירואנדוקריניות של תיבת הקול, הקיים בעולם, נמצא גם בישראל.

דיון וסיכום: במחקר זה מתואר הניסיון הטיפולי בשאתות נירואנדוקריניות של תיבת הקול בישראל. הסיווג הנוכחי מצמצם את חוסר ההסכמה בספרות לגבי התיעוד, דרכי הטיפול ותוצאותיו. צוות רב־תחומי, הכולל בין השאר מנתח ראש־צוואר, פתולוג, רופא דימות ואונקולוג מנוסים, הכרחי לאבחון וטיפול.

פאדי אשקר¹
צחי נוימן²
טלי לנדאו זמר¹
גפרי ויינברגר¹
רון אלישר¹
ניר הירשהורן¹

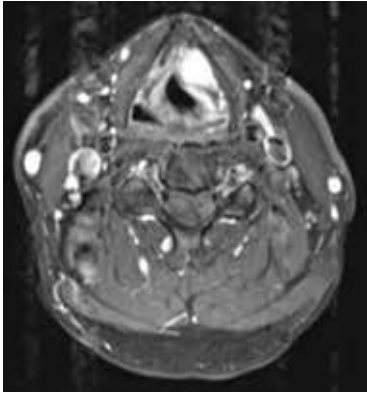
¹מחלקת אף־אוזן־גרונ/ניתוחי ראש־צוואר, בית החולים האוניברסיטאי הדסה, ירושלים
²המחלקה לפתולוגיה, בית החולים האוניברסיטאי הדסה, ירושלים

מילות מפתח: שאתות נירואנדוקריניות; תיבת הקול; קרצינואיד; פאראנגליומה. Neuroendocrine neoplasms; Larynx; Carcinoid; Paraganglioma
:KEY WORDS

הקדמה

תיבת הקול היא האתר השכיח ביותר להופעת ממאירות מבין כלל שאתות ראש וצוואר, מהן 85%-90% הן מסוג אפיתל תאי קשקש (Squamous cell carcinoma) [1]. ממאירויות אפיתל עם התמיינות נירואנדוקרינית עלולות להופיע בכל איבר בגוף [2]. שאתות בתיבת הקול מסוג נירואנדוקריני הן קבוצת ממאירות נפרדת, נדירה, ורב גונית. שאתות אלו חולקות מאפיינים מבניים וצביעות תאיות [3,1]. למרות נדירותן, הן עדיין שאתות תאי קשקש השניות בשכיחותן בתיבת הקול [4]. במטה-אנליזה שכללה 436 שאתות נירואנדוקריניות של תיבת הקול, 5% היו מסוג שאת קרצינואידית טיפואית, 37% מסוג שאת קרצינואידית לא

טיפוסית, 42% מסוג שאת נירואנדוקרינית של תאים קטנים, 7% מסוג שאת נירואנדוקרינית של תאים גדולים, והיתר, 9%, הוגדרו כשאתות קרצינואידיות לא סגוליות [5]. סיווג שאתות אלו במהלך השנים היה מבלבל כתוצאה מריבוי שמות נרדפים ומחוסר אחידות באבחנה ההיסטולוגית [6]. הבהרת הסיווג החלה עם פרסום הגרסה השלישית של ארגון הבריאות העולמי לשאתות ראש וצוואר משנת 2005 [7], וביתר פירוט במהדורה הרביעית לאחרונה בשנת 2017 [8]. לסיווג נודעת חשיבות בבניית תכנית הטיפול. שאתות נירואנדוקריניות בעלות התמיינות טובה מטפולות לרוב על ידי כריתה מקומית עם שוליים צרים יחסית, בעוד ששאתות בעלות התמיינות בינונית (קרצינואיד לא טיפואי) מטופלות בגישה ניתוחית עם שולי ניתוח רחבים יותר [1]. לעומת זאת,



תמונה 1:
תהודה מגנטית
(MRI) של קרצינואיד
טיפוסי בחולה 1; חתך
אקסיאלי, רצף וז עם
מתן גדוליניום

צמיגי בקוטר 3 מ"מ במיטת הכריתה. ניתוח חוזר, בגישה דומה, הדגים קשרית שפירה (Retention cyst). מאז החולה במעקב וללא עדות להישנות מחלה.

פרשת החולה השני היא של חולה בת 61 שנים, ברקע עישון כבד, אשר פנתה לחדר המיון בשל צרידות וקושי בנשימה המתגבר מזה כחודשיים טרם פנייתה. בבדיקה באמצעות סיב אופטי גמיש הודגם גוש דמוי כרובית המעוות את תיבת הקול, שעירב בעיקר את האזור שמעל מיתר הקול השמאלי, יחד עם התפשטות לכיוון מיתר הקול האמיתי והאזור שמתחתיו. מיתר הקול האמיתי משמאל הודגם ללא תנועה, בעוד שבמיתר הקול הימני הודגמה תנועה מופחתת בלבד ומפתח נשימה מצומצם. הגת (סינוס) הפיריפורמית השמאלית הייתה מעורבת אף היא באותו תהליך דמוי כרובית מכוּיב. במישוש הצוואר ניתן היה להתרשם מקשריות לימפה צוואריות מוגדלות ונוקשות. בדימות הודגם גוש הרסני, חודר את סחוס התריס, המערב את כל מדורי תיבת הקול ומעורבות קשריות לימפה צוואריות דר־צדדיות נימקיות ללא מעורבות ריאתית. בוצע פיוס קנה דחוף וניטלה רקמה מתיבת הקול לאבחנה רקמתית. בביופסיה מתיבת הקול לא הודגמו תאי שאת אלא רק תהליך של נמק (נקרוזיס) מפוּשט. על כן בוצעה ביופסיית מחט מקשרית לימפה צווארית שהדגימה שאת ניורואנדוקרינית עם תאים קטנים. בדיקת דימות נוספת כשבועיים לאחר פנייתה הראשונה שללה פיזור רחיקני, אולם הדגימה את התקדמות המחלה. לאחר דיון צוות רב־תחומי, החלה החולה בטיפול כימי עם תוכנית לטיפול בקרינה בהמשך. החולה נפטרה בראשית הטיפול בכימותרפיה, לפני תחילת טיפול בקרינה, מאירוע לב חד.

פרשת החולה השלישית היא של חולה בת 31 שנים שפנתה למחלקתנו בעקבות תלונה של פליטת רוק דמי מחלל הפה שאינה מלווה בצרידות או בקשיי נשימה. בבדיקה גופנית, כולל בדיקה של תיבת הקול באמצעות סיב גמיש וקשיח, הודגם גוש אדום בשרני בגודל כ־1 סנטימטר על פני האפיגלוטיס. לאחר בירור שכלל בדיקות דימות וטיפולית בגישה דרך הפה תוך בוצעה כריתה מלאה אבחונית וטיפולית בגישה דרך הפה תוך כדי שימוש בלייזר מסוג TAP. החולה נגמלה מהנשמה בתום הניתוח ללא צורך בפיוס הקנה. בבירור הרקמות אובחנה פאראאנגליומה שנכרתה בשלמותה עם 2 מ"מ גבולות תקינים. כעבור שנתיים מעקב המחלה לא נשנתה.

מספר החולים שאובחנו עם שאתות בתיבת הקול במדינת ישראל בין השנים 2005–2014 ופילוג האבחנות ההיסטולוגיות

בשל התנהגות ביולוגית אלימה והנטייה לפיזור גרורתי, הן לקשריות לימפה והן לאיברים מרוחקים, ניתוח לרוב אינו יעיל בקבוצת שאתות בעלות התמיינות גרועה. קבוצת חולים זו מטופלת לרוב בכימותרפיה כקו ראשון, עם או ללא תוספת קרינה [9,1].

בעבודת מחקר זו, אנו סוקרים את שאתות תיבת הקול הניורואנדוקריניות שתוארו בישראל ובמרכז רפואי שלישוני, יחד עם תיאור הסיווג החדש שייתכן ומסביר את חוסר הדיווח ברמה הלאומית.

שיטות מחקר

חקירת תהליך האבחנה, הטיפול וההישרדות של חולים בשאת ניורואנדוקרינית של תיבת הקול שאובחנו במרכז הרפואי הדסה בעשור האחרון (2007–2016). חקירה זו נערכה על ידי סקירת תיקים רפואיים ובדיקה פתולוגית חוזרת, אשר התבצעה בהתאם להנחיות ואישור ועדת הלסינקי המוסדית. מילות חיפוש שבהן השתמשנו לזיהוי החולים כללו "קרצינואיד", "שאתות תאים קטנים", "שאתות ניורואנדוקריניות", "פאראאנגליומות" ו"שאתות תיבת הקול". סיווג השאתות שטופלו בהדסה נעשה בהתאמה למערכת הסווג המקובלת בשנת האבחנה [7] ולאחר בדיקה מחודשת על ידי פתולוג בכיר (צ' נ'), בהתאמה לסווג המקובל משנת 2017 [8].

תיאור שאתות תיבת הקול בישראל ופילוג האבחנות ההיסטולוגיות השונות בין השנים 2005–2015 בוצע על פי התיעוד הנמצא ברישום הלאומי לסרטן, המרכז הלאומי לבקרת מחלות במשרד הבריאות הישראלי. הרישום מתקבל מדיווחים ממכוני אונקולוגיה, מחלקות רשומות רפואיות ועל בסיס הודעות פטירה. לעניין שאתות תיבת הקול, קיימת חובת דיווח על כל מחלה חודרנית. הדיווח נעשה מקרב אזרחים ותושבים קבועים בלבד ללא נתונים על תיירים, פליטים או תושבי הרשות הפלשתינאית. שליפת הנתונים נעשתה על פי קודי אתר 3-C32.0–C32.9 ICD-O (שאתות תיבת הקול).

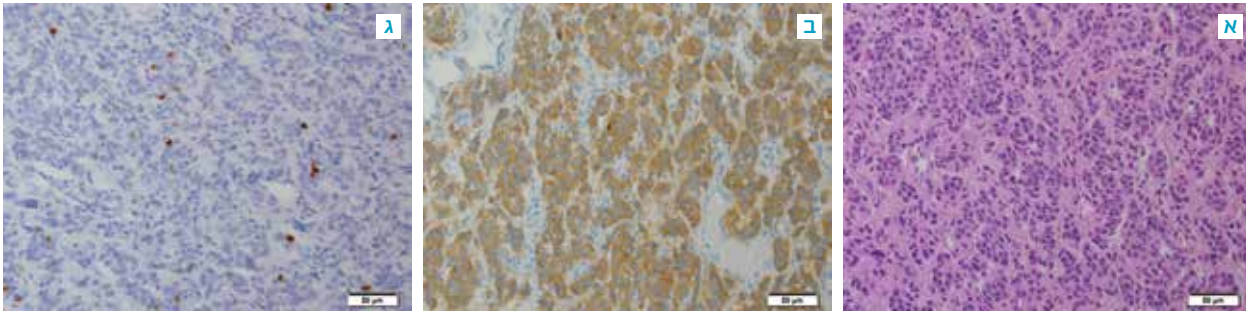
חוצאות

במהלך העשור האחרון, 2007–2016, אובחנו וטופלו במרכז הרפואי הדסה שלושה חולים בשאת ניורואנדוקרינית של תיבת הקול.

פרשת החולה הראשון היא של גבר בין 56 שנים, ללא אנמנזה של עישון, אשר פנה למוסדנו לאחר אשפוז וטיפול בדלקת בתיבת הקול (Supra-glotittis) במוסד אחר. בבדיקה, ולאחר מכן בתהודה מגנטית (תמונה 1), אובחן גוש (קוטר מירבי 20 מ"מ) במיתר הקול המדומה השמאלי. ניתן היה להבחין בדיעבד כי גוש זה הודגם ללא שינוי בגודלו גם בדימות שבוצעה תשעה חודשים קודם לכן. בחדר ניתוח, בהרדמה כללית, לאחר צנרור הקנה, החולה עבר כריתה שלמה של הנגע בגישה דרך הפה (Trans-oral) באמצעות לייזר (Diodelaser) למטרת אבחון וטיפול. מיתר הקול האמיתי לא היה מעורב בתהליך או בכריתה. התשובה הפתולוגית העידה על שאת קרצינואידית טיפוסית, ללא יכולת הערכת רקמות של גבולות הכריתה. לאחר דיון צוות רב־תחומי הוחלט על מעקב צמוד ללא טיפול נוסף. כשנה לאחר מכן הופיעה קשרית עם תוכן

תמונה 2:

התאים היסטולוגיים בצביעות שונות המדגימים קרצינואיד טיפוסי בחולה 1. א. צביעת המוטוקסילין ואאוזין (X400), ב. צביעת סינפופיזין המדגימה התמיינות נירואנדוקרינית (X400), ג. צביעה למדד השיגשוש MIB-1 המדגימה כי פחות מ-10% מתאי השאת נמצאים בזמן חלוקה. התאים שנצבעו מרביתם אינם תאי שאת



עם התמיינות גרועה היא נמוכה, ועומדת על 19% לשאת נירואנדוקרינית של תאים קטנים ועל 15% לשאת מסוג תאים גדולים. רוב החולים בקבוצה זו מתים תוך שנתיים מאבחון המחלה [5,1].

בשנים האחרונות, עולה ההכרה בקבוצת שאתות אלו, עם למעלה מ-700 פרשות חולים שפורסמו בספרות העולמית [9]. בעבודה זו, אנו מציגים סקירה קלינית של שלושה חולים עם שאת נירואנדוקרינית שאובחנו וטופלו במחלקתנו בעשור האחרון, יחד עם תיאור שאתות תיבת הקול בישראל.

זיהוי רקמות של שאתות נירואנדוקריניות בתיבת הקול הוא אבן היסוד בקביעת תכנית טיפול. שאתות נירואנדוקריניות מאובחנות על פי מראה התאים ומבנה הרקמה כפי שנראה באמצעות מיקרוסקופ אור, תוך הוכחת התמיינות נירואנדוקרינית בצביעות אימונוהיסטוכימיות לסמנים נירואנדוקרינים, כגון סינפופיזין, כרומוגרנין ו-CD56 [19,1]. הסיווג לשאתות השונים נעשה בעיקרו בהתבסס על מידת ההתמיינות, מספר המיטוזות וקיום מוות תאי מתוכנת [6].

המאפיינים האפידימיולוגיים של המקרים שאובחנו בהדסה תואמים למקובל בספרות. שאתות נירואנדוקריניות של תיבת הקול מאובחנות לרוב בגילאי הביניים ובאנשים מבוגרים, כאשר מרבית השאתות מקורן מהאזור שמעל מיתרי הקול [11]. השאת הנירואנדוקרינית השכיחה ביותר היא שאת קרצינואידית לא טיפוסית, ואחריה בשכיחות יורדת מופיעה שאת נירואנדוקרינית של תאים קטנים, פאראנגליומות, ושאת קרצינואידית טיפוסית [12].

נדרשת קריאה ביקורתית של הספרות המקצועית אודות שאתות נירואנדוקריניות, לנוכח שימוש בשמות נרדפים ובשל שינויים באבחנות של הרקמות השונות. לדוגמה, בחלק מהפרסומים, פאראנגליומות היו בפועל שאתות קרצינואידיות לא טיפוסיות ואבחנות של שאת קרצינואידית טיפוסית התבררו כקרצינואיד לא טיפוסי [9,5]. שינויים בסיווג יצרו תת קבוצות שכיום אינן קיימות – שאת נירואנדוקרינית עם תאים גדולים שויכה בעבר לקבוצת קרצינואיד לא טיפוסי [7].

לרוב, שאתות נירואנדוקריניות של תיבת הקול מסתמנות כשאת סופראגלוטית בשלב מוקדם, ללא עדות לפיזור לימפטי או לפיזור מרוחק, ועם היארעות שווה בין המינים. טיפול הבחירה הוא ניתוח לכריתה מלאה של השאת, או לחלופין

השונות מובאים בתרשים 1. כמאתיים עשרים חולים חדשים עם שאת תיבת הקול אובחנו בממוצע כל שנה בישראל (סטיית תקן 17.25). אין תיעוד של אף חולה עם שאת נירואנדוקרינית.

דיון

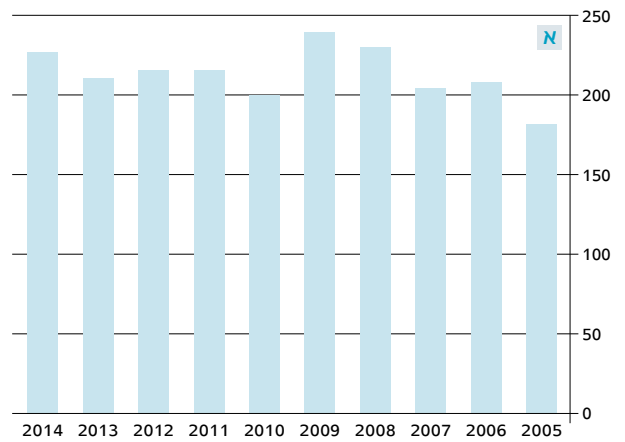
אומנם שאתות נירואנדוקריניות של תיבת הקול הן נדירות יחסית, אך הן עדיין מהוות חלק משמעותי מהשאתות הממאירות של תיבת הקול שאינן קרצינומת תאי קשקש [1]. הדיווח הראשון המתאר שאת נירואנדוקרינית מסוג קרצינואיד לא-טיפוסי של תיבת הקול פורסם בשנת [10]. מאז, דווח על יותר מ-700 חולים, אך לעיתים קרובות הפרסומים מציגים תוצאות טיפוליות סותרות, מצב המקשה על קביעת תכנית טיפול מתאימה.

לנוכח שינוי שיטת הסיווג והמיון של שאתות נירואנדוקריניות בעשורים האחרונים, יש קושי להתבסס על רוב הדיווחים מהעבר [9]. החל משנת 2005 סווגו השאתות הנירואנדוקריניות לשני סוגים: ממקור תאי אפיתל וממקור עצבי (פאראנגליומה) [7]. השאתות הנירואנדוקריניות מסווגות בהמשך על פי רמת ההתמיינות: שאת קרצינואידית טיפוסית – בעלת התמיינות טובה, דירוג I (Grade I); שאת קרצינואידית לא טיפוסית – בעלת התמיינות בינונית, דירוג II (Grade II). חשוב לציין שתת קבוצה זו כללה במהדורה השלישית גם את השאתות הנירואנדוקריניות של תאים גדולים (Large cell neuroendocrine carcinoma). שתי הקבוצות הבאות הן בעלות התמיינות גרועה, דירוג 3 (Grade III): שאת נירואנדוקרינית של תאים קטנים (Small cell neuroendocrine carcinoma), ושאת משולבת של תאים קטנים יחד עם שאת תאי קשקש או שאת אדנומטית [7]. קבוצה אחרת, נפרדת, היא של פאראנגליומות שמקורן מתאים עצביים (Neural crest). לרוב זהו גוש טב (benign) בעל תגובה טיפולית מצוינת [1].

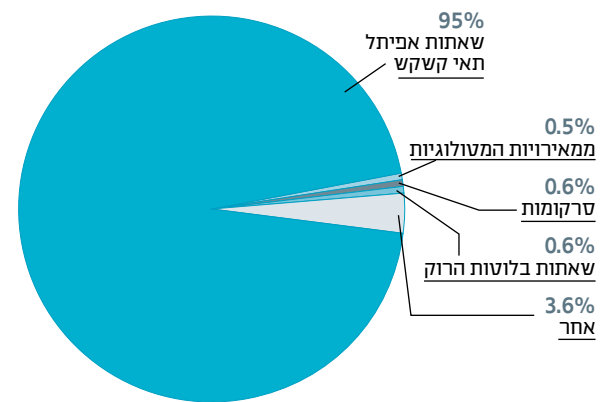
השינוי העיקרי במיון על פי המהדורה הרביעית, כפי שפורסם בשנת 2017, הוא סיווג שאת תאים גדולים (Large cell neuroendocrine carcinoma) כחלק מתת-קבוצה של קרצינומה נירואנדוקרינית בעלת התמיינות גרועה, דירוג 3 (Grade III) [8]. בעוד שההישרדות לחמש שנים של שאתות בעלות התמיינות טובה ובינונית נעה בין 100% לקרצינואיד טיפוסי ו-53% לקרצינואיד לא-טיפוסי, ההישרדות של שאת

תרשים 1:

היארעות שנתיים (א) ופילוג היסטולוגי (ב) של שאתות בתיבת הקול בישראל בשנים 2005-2014

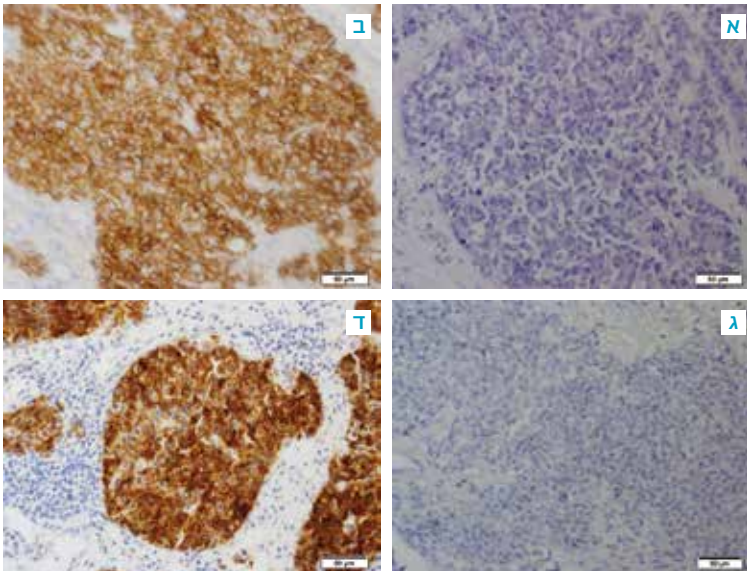


1 ב. היארעות שאתות בתיבת הקול במדינת ישראל בין השנים 2005-2014



תמונה 3:

חתיכים היסטולוגיים בצביעות שונות המדגימים קרצינומה נירואנדוקרינית מתאים קטנים של תיבת הקול בחולה 2. א. צביעת המטוקסילין ואאוזין (X400), ב. צביעה חיובית ל-CD56 המדגימה התמיינות נירואנדוקרינית (X400), ג. צביעה שלילית לציטוקרטין 5/6 המדגימה כי אין המדובר בשאת ממקור תאי קשקש (X400), ד. צביעה חיובית לציטוקרטין רחב (Pan-CK) המדגימה כי המדובר בתאי קרצינומה (X400).



דומה לטיפול בשאת של תאים קטנים בריאה (שהיא האבחנה המבדלת העיקרית) ומורכב משילוב של כימותרפיה וקררנה [15,1]. ההישרדות גרועה ועומדת על פחות מ-20% לתקופה של 5 שנים [15,5].

בחולה השלישית אובחנה פאראנגגליומה שהטיפול בה, בדומה לקרצינואיד טיפוסי, הוא כריתה מלאה [13,1]. האתגר הטיפולי בחולים אלה קשור בעיקר לנכות העלולה להתפתח עקב כריתה מלאה. הגישה האנדוסקופית דרך חלל הפה מאפשרת צמצום נזקים אפשריים תוך שמירה על כללים אונקולוגיים קפדניים [13].

שאת קרצינואידית לא טיפוסית לא אובחנה בעשור האחרון במוסדנו. בדומה לשאר השאתות הנירואנדוקריניות של תיבת הקול, לרוב מקורה באזור שמעל מיתרי הקול [11]. שיעור של כ-30% מחולים אלו מופיעים לראשונה עם מחלה בשלב מתקדם ועם גרורות מרוחקות [5]. הטיפול המומלץ הוא ניתוח לכריתה נרחבת (רדיקלית) וביתור צווארי דר-צדדי [13]. מידת רגישות לקררנה אינה ברורה [16]. במרבית החולים (62.5%) המחלה נשנית עם סיום הטיפול, כאשר לרוב (69.4%) ההישנות מתבטאת בשילוח גרורות (קשריות לימפה ואיברים מרוחקים). שיעור ההישרדות לחמש שנים בקבוצת חולים זו עומד על כ-50% [1].

קשה לקבוע מהי שכיחות שאת נירואנדוקרינית של תאים גדולים לנוכח היותה עד לאחרונה חלק מקבוצת השאתות עם התמיינות בינונית [17]. רוב החולים מסתמנים לראשונה עם מחלה מתקדמת גרורתית [19,18]. מאחר שמספר החולים מצומצם, לא ניתן לקבוע יעילות של חלופות טיפול שונות, אך כיום הטיפול הוא בגישה מערכתית, בדומה לקרצינומה של תאים קטנים [5].

כריתה חלקית של תיבת הקול, או כריתה אנדוסקופית דרך הפה באמצעות לייזר [13]. ההישרדות של חולים אלו היא לרוב מצוינת [6]. אולם בסקירות קודמות דווח על שיעור הישרדות של 48.7% בלבד לחמש שנים [14]. הסתירה נובעת מכך, שבחלק מהסקירות נכללו חולים שלקו בקרצינומה לא טיפוסית של תאי קשקש שהם בעלי פרוגנוזה פחות טובה. שיעור הישנות המחלה בקרצינואיד טיפוסי (מקומית או איזורית) נע סביב 30% [5].

בפרשת החולה הראשון בשאת קרצינואידית טיפוסית, מוצגת ההיסטולוגיה הפחות נפוצה מבין השאתות הנירואנדוקריניות של תיבת הקול. לאור הפרוגנוזה הטובה, ולמרות שלא היה ניתן לקבוע על פי רקמות אם השאת נכרתה בשלמותה, הוחלט על ידי צוות רב תחומי כי אין צורך בנייתו נוסף או טיפול משלים. החולה מוגדר כחופשי משאת לפי ביקורת אחרונה כעשור לאחר טיפולו.

בחולה השנייה אובחנה שאת של תאים קטנים בעלת מאפיינים אלימים – התפתחות והתקדמות המחלה הן מהירות ולכן ההישרדות נמוכה. בדומה לדיווחים בספרות, מרבית החולים מסתמנים בשלב מחלה מתקדם. הפיזור הוא בעיקר לכבד, לריאות, לעצמות וללשד העצמות [5]. טיפול הבחירה

רקמות מדויק הוא בעל ערך עליון, אך יש לקרוא בביקורתיות ספרות מקצועית קודמת, לנוכח שינוי בסיווג שחל בשנים האחרונות. מאחר ששאתות אלה נדירות, נודעת חשיבות רבה למקצועיות הפתולוג יחד עם טיפול על ידי צוות רב-תחומי מקצועי ומיומן, הכולל רופאי אף אוזן וגרון מנתחי ראש וצוואר, אונקולוגים ורדיולוגים, המשלימים את ההיבט הקליני בטיפול בחולה. ●

שלמי תודות: לד"ר ברברה סילברמן, הרישום הלאומי לסרטן, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות, ירושלים.

מחבר מכותב: פאדי אשקר

מחלקת אף-אוזן-גרון/ניתוחי ראש-צוואר
בית החולים האוניברסיטאי הדסה עין-כרם
ירושלים, 91120
טלפון: 02-6776469
פקס: 02-6435090
דוא"ל: fadi_ashqar@hotmail.com

בין השנים 2005–2014 אובחנו בישראל כ-220 חולים חדשים בשנה הלוקים בשאתות ממאירות של תיבת הקול. בדומה לשייכות בעולם, ברוב החולים אובחנה שאת אפיתל תאי קשקש שהיוותה 95% מכלל החולים. שאר 5% השאתות כללו ממאירויות ממקור של בלוטות רוק קטנות – 0.3%; ממאירויות ממקור של בלוטות רוק קטנות – 0.3%; ממאירויות המטולוגיות – 0.5%; וקבוצת שאתות אחרים שהיוותה 3.6% מהחולים. ההנחה היא, כי קבוצה זו מכילה בין השאר את השאתות הנוראנדוקריניות הבודדות שדווחו בישראל, מאחר שלא מופיע תיעוד פרטני בתקופת המחקר. ייתכן שחלק מחוסר התיעוד של שאתות נוראנדוקרינים נעוץ בשינויים בסווג השאתות השונים. ייתכן גם שהסיבה היא שקרצינואיד (בעיקר טיפואי) ופאראגנגליומות מוגדרים כתהליכים בעלי מאפיינים טבים, ועל כן לא דווחו על ידי מכוני פתולוגיה השונים.

מסקנות

שאתות נוראנדוקריניות של תיבת הקול הן קבוצה מגוונת ונדירה של שאתות, עם דרכי טיפול והישרדות שונות. זיהוי

ביבליוגרפיה

1. Ferlito A, Silver CE, Bradford CR & Rinaldo A, Neuroendocrine neoplasms of the larynx: An overview. *Head Neck*, 2009;31;1634-1646.
2. Oberg K & Castellano D, Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer metastasis Rev*, 2011;30;S3-S7.
3. Ferlito A & Rinaldo A, The spectrum of endocrinocarcinomas of the larynx. *Oral Oncol*, 2005;41;878-883.
4. Lin HW, Bhattacharyya N. Staging and survival analysis for nonsquamous cell carcinomas of the larynx. *Laryngoscope*, 2008;118;1003-1013.
5. Van der Laan TP, Boudewijn EC, Van der Laan BF & al, Clinical recommendations on the treatment of neuroendocrine carcinoma of the larynx: A meta analysis of 436 reported cases. *Head Neck*, 2015;37(5):707-15.
6. Xu B, Chetty R & Perez-Ordóñez B, Neuroendocrine neoplasms of the head and neck: Some suggestions for the new WHO classification of head and neck tumors. *Head and neck pathol*, 2014;8;24-32.
7. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. In: *Neuroendocrine Tumours of Larynx*. 3rd ed. Lyon, France; IARC Press; 2005, pp 135-139.
8. EL-Naggar AK, Chan J, Grandis JR & Takata T, World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. Lyon, France; IARC Press; 2017.
9. Lewis JS, Ferlito A, Gnepp DR & al, Terminology and classification of neuroendocrine neoplasms of the larynx. 2011;121;1187-1193.
10. Goldman NC, Hood CI & Singleton GT, Carcinoid of the larynx. *Archives of otolaryngology*, 1969;90;64-67.
11. Deep LN, Ekblom DC, Hinni ML & al, High-grade neuroendocrine carcinoma of the larynx: The Mayo Clinic experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016;125;464-469.
12. Lewis JS, Ferlito A Gnepp DR & al, Terminology and classification of neuroendocrine neoplasms of the larynx. *Laryngoscope*, 2011;121;1187-1193.
13. Ferlito A, Lewis JS & Rinaldo A, The evolving management of laryngeal neuroendocrine carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011;268;1247-1248.
14. Soga J, Osaka M, Yakuwa Y. Laryngeal endocarcinomas (carcinoids and relevant neoplasms): analysis of 278 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res*, 2002;21;5-13.
15. Iqbal MS, Paleri V, Moor J & al, Small cell neuroendocrine carcinoma of larynx: case series and literature review. *J Laryngol Otol*, 2015;129;910-915.
16. Gillenwater A, Lewin J, Roberts D & al, Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma (atypical carcinoid) of the larynx: a clinically aggressive tumor. *Laryngoscope*, 2005;115;1191-1195.
17. Kao HI, Chang WC, Li Wy & al, Head and neck large cell neuroendocrine carcinoma should be separated from atypical carcinoid on the basis of different clinical features, overall survival, and pathogenesis. *Am J Surg Pathol*. 2012;26;185-192.
18. Lewis JS, Spence DC, Chiosea S & al, Large Cell Neuroendocrine carcinoma of the larynx: Definition of an entity. *Head and Neck Pathol*, 2010;4;198-207.
19. Gale N, Poljak M & Zidar N, Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: What is New in the 2017 WHO Blue Book for Tumours of the Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. *Head and Neck Pathol*, 2015;17;788.