

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202121014

· 论著 ·

## 鼻腔鼻窦非肠型腺癌6例临床分析

陈娜<sup>1</sup>, 吕威<sup>2</sup>, 查洋<sup>2</sup>, 朱真真<sup>2</sup>, 王希<sup>2</sup>

(1. 首都医科大学附属北京康复医院耳鼻咽喉科, 北京 100144; 2. 北京协和医院耳鼻咽喉科, 北京 100730)

**摘要:** **目的** 以临床病例结合文献分析原发性鼻腔鼻窦非肠型腺癌(non-ITAC)的临床特性和病理免疫学特征,以期给临床医生在今后的诊疗中提供参考。**方法** 回顾性分析2014—2020年于北京协和医院经手术病理确诊的6例鼻腔鼻窦non-ITAC患者的临床资料和影像学、病理免疫学特点。**结果** 6例患者中男4例,女2例,年龄29~72岁,平均年龄54.8岁,其中4例为高级别non-ITAC,2例为低级别non-ITAC。临床表现以涕中或痰中带血、鼻塞等为主。4例男性均有吸烟史,其中1例工作中接触木屑较多。治疗方案为手术或术后加放疗或放/化疗。免疫组化结果:6例患者CK7均为阳性,其中4例患者P63为阴性;4例高级别non-ITAC患者Ki-67增殖指数为60%~90%,低级别non-ITAC患者Ki-67增殖指数1%~2%。随访至今,1例患者因肺转移死亡,其余患者均未有复发或转移。**结论** 鼻腔鼻窦non-ITAC患者临床表现及影像学对诊断有重要意义,病理免疫学对分级、治疗方案和预后具有指导作用。

**关键词:** 鼻腔鼻窦; 非肠型腺癌; CK7; Ki-67

中图分类号: R739.62

## Sinonasal non-intestinal type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: clinical analysis of 6 cases

CHEN Na<sup>1</sup>, LYU Wei<sup>2</sup>, ZHA Yang<sup>2</sup>, ZHU Zhenzhen<sup>2</sup>, WANG Xi<sup>2</sup>

(1. Department of Otolaryngology, Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University, Beijing 100144, China; 2. Department of Otolaryngology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the clinical, pathological and immunological characteristics of primary non-intestinal adenocarcinoma (non-ITAC) of the nasal cavity and paranasal sinuses with clinical analysis and literature review, so as to provide reference for its diagnosis and treatment. **Methods** The clinical, imaging and pathological data of 6 cases with non-ITAC of the nasal cavity and paranasal sinuses confirmed by surgery and pathology in our hospital from 2014 to 2020 were analyzed retrospectively. **Results** Of the 6 cases, 4 were male and 2 were female, with age ranged from 29 to 72 years old (average 54.8 years). Pathology confirmed high grade non-ITAC in 4 patients and low grade in 2. The main clinical manifestations were blood in nasal mucus or sputum and nasal obstruction. All of the 4 males had a history of smoking, and one of them was exposed to sawdust at work. The treatments were surgery and postoperative radiotherapy or chemoradiotherapy. Immunohistochemical results showed that CK7 was positive in 6 cases and P63 was negative in 4, the Ki-67 index was 60% to 90% in the 4 cases with high grade non-ITAC and 1%~2% in the 2 with low grade non-ITAC. One patient died of pulmonary metastasis during follow-up, and none of the other patients had recurrence or metastasis. **Conclusion** The clinical and imaging features of non-ITAC of the nasal cavity and paranasal sinuses are important for diagnosis, and the pathological immunology is helpful for grading, treatment and prognosis.

**Keywords:** Nasal cavity and paranasal sinus; Non-intestinal type adenocarcinoma; CK7; Ki-67

原发于鼻腔鼻窦的腺癌是头颈部相对少见的恶性肿瘤,约占鼻腔鼻窦恶性肿瘤的12.6%<sup>[1]</sup>。第四

版《WHO头颈部肿瘤分类》(2017)<sup>[2]</sup>依据来源和肿瘤特性将鼻腔鼻窦腺癌分为肠型腺癌(intestinal

type adenocarcinoma, ITAC) 和非肠型腺癌 (non-intestinal type adenocarcinoma, non-ITAC), 其中 ITAC 约占 80%<sup>[3]</sup>, non-ITAC 在临床上更为少见, 偶见个别报道。non-ITAC 为非涎腺型的无肠型分化的腺癌, 按照病理表现可分为低级别和高级别两种。本文搜集北京协和医院 2014—2020 年经手术病理确诊的 6 例原发性鼻腔鼻窦 non-ITAC, 针对其临床表现、体征、影像学、病理特征、免疫指标等进行综合分析, 并复习国内外相关文献, 探讨该病的临床及病理学特性, 以期提高临床医生对该病的认识。

## 1 材料与方法

收集 2014—2020 年北京协和医院耳鼻咽喉头颈外科接受手术且术后诊断为原发于鼻腔鼻窦 non-ITAC 患者, 要求术后病理诊断明确, 需有详尽的病史资料、影像学资料及手术操作过程。最后确定符合要求的病例共 6 例, 收集患者个人信息、相关临床资料、治疗方案及随访结果。

### 1.1 临床资料

6 例患者, 男 4 例, 女 2 例; 年龄在 29 ~ 72 岁, 平均年龄 54.8 岁。2 例出现反复涕中带血或鼻腔出血, 1 例为痰中带血, 其余 3 例患者仅有鼻塞、流涕症状。查体可见 3 例左侧鼻腔内灰白色新生物, 触之不出血, 新生物表面无分泌物或破溃, 2 例右侧鼻腔内可见新生物, 其中 1 例反复鼻腔出血的患者

鼻腔新生物触之易出血, 另 1 例查体未见明显异常。3 例患者既往体健, 无基础病, 另外 3 例均有高血压。6 例患者中 4 例男性均有长期大量吸烟史, 其中 1 例工作中常接触木屑。治疗方案均以手术为主, 4 例为鼻内镜手术, 术后以放疗或放/化疗为辅, 1 例(病例 4)因个人家庭原因未行辅助治疗。6 例患者术后病理均证实为 non-ITAC, 4 例为高级别, 2 例为低级别。具体资料见表 1。

本研究中 6 例患者术前均行鼻腔鼻窦影像学检查, 提示肿瘤侵犯范围, 肿瘤大小各不相同, 其中 1 例(病例 1)侵犯范围最小者为局限于单侧鼻腔和鼻窦口, 肿瘤大小为 1.2 cm × 1.5 cm × 2.1 cm, 见图 1A ~ D。另 1 例患者(病例 2)病史 5 个月, 肿瘤位于左侧鼻腔、上颌窦, 形态不规则, 边缘不清, 向后上累及左侧筛窦底, 向前下累及上颌骨左侧突入皮下, 向外越过上颌窦外侧壁达颧弓内侧, 向内越过鼻中隔突入对侧鼻腔, 范围约 7.1 cm × 6.3 cm × 8.0 cm, 如图 1E、F。

### 1.2 治疗方法

6 例患者治疗方案均以手术为主, 4 例肿瘤较小者采用经鼻内镜鼻腔鼻窦肿物切除术, 患者(病例 6)术前及术后 1 年影像学对比见图 2。1 例患者(病例 5)因肿瘤位置及淋巴结转移行鼻侧切开术辅助鼻内镜手术 + 颈淋巴结清扫, 上述肿物达 8.0 cm 者(病例 2)采用开放式手术, 行左侧上颌骨扩大切除术, 并用左侧股前外侧肌取 6.0 cm × 8.0 cm 皮瓣

表 1 6 例 non-ITAC 患者临床资料及免疫学特征

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5	病例 6
年龄(岁)	29	59	47	72	63	59
性别	男	男	女	女	男	男
基础疾病	无	高血压	无	高血压 冠心病 反流性食管炎	高血压 糖尿病	无
临床表现	回吸痰中带血	涕中带血、牙痛	鼻塞、流涕	鼻塞、流涕	鼻塞、流涕	反复鼻出血
原发部位	右侧鼻腔、 蝶窦口	左侧鼻腔、 上颌窦	左侧鼻腔、 上颌窦	右侧鼻腔	左侧鼻腔 左侧颌 下淋巴结转移	右侧鼻腔
治疗方案	鼻内镜手 术 + 放/化疗	开放性手 术 + 放疗	鼻内镜手 术 + 放疗	鼻内镜手术	鼻侧切开 + 鼻内镜手术 + 颈淋巴结清扫 + 同步放化疗	鼻内镜手 术 + 放疗
随访时间	3 个月	2 年	6 年	6 年	5 年	4 年
随访结果	无复发	死于肺转移	无复发	无复发	无复发	无复发
病理亚型	高级别	高级别	低级别	低级别	高级别	高级别
免疫学 阳性指标	CK7	CK7、CD56、P53	CK7、AE1/ AE3、S-100	CK7、CK34	CK7、AE1/ AE3、CD99	CK7、CD56
免疫学 阴性指标	CD117、CK20、 CDX-2、MUC2、 P40、P63	CK20、CgA、 P16、Syn、 P63、CDX2	-	CD10、CK14、 P63	-	CDX2、P63
Ki-67 增值指数	70%	90%	1%	2%	60%	90%

修补面部皮肤缺损。所有手术均在全麻下进行,6例患者手术顺利,病例2因手术时间长、难度大、创面大,术后于重症监护室观察1d。6例患者术后恢复良好,1例(病例6)术后出现鼻干、鼻部出血,其余术后无并发症出现。2例患者(病例1和病例5)行同步放/化疗,1例(病例4)因个人原因术后拒绝行放/化疗,其余患者均行放射治疗,治疗过程中除偶有食欲不振外,5例均无明显并发症。

## 2 结果

6例患者术后病理均提示为 non-ITAC,2例(病例3和病例4)为低级别,其余4例为高级别。所有病例中 CK7 为阳性,部分患者肌上皮标志物 P63 阴性,低级别 non-ITAC(病例3和病例4) Ki-67 增殖指数 1%~2%,其余病例为高级别 non-ITAC, Ki-67 增殖指数为 60%~90%。

6例患者均密切随访,时间为3个月至6年,平均随访时间为46.5个月,随访时间最长者为病例3,见图3。1例(病例2)就诊后2年因肺转移死亡,其余5例患者均未有复发,均未出现远处转移。具体见表1。

## 3 讨论

目前大部分学者认为 non-ITAC 属于黏液性腺癌,具有多种生长方式<sup>[4]</sup>,缺乏肠道特性,起源于鼻腔鼻窦的表面上皮或黏膜下腺体<sup>[5]</sup>,有报道发现局灶区癌组织与表面的黏膜上皮具有移行性<sup>[6]</sup>。既往文献中提示 ITAC 可能与长期吸烟和长期接触木屑、皮革、粉尘等的工作环境有关<sup>[7-8]</sup>,但未有报道提及 non-ITAC 的危险因素或易感人群。本文所报道6例患者中,4例男性患者均有长期大量吸烟史,其中1例年轻患者(病例1)工作环境中接触木屑、粉尘较多,且无有效防护,提示吸烟和木屑等的接触史也可能与 non-ITAC 有关,但此结论尚需大量临床患者数据证实。

临床上 non-ITAC 较 ITAC 更少见,ITAC 以相关职业为基础,具有显著的男性优势,而有关 non-ITAC 的报道均未提示显著性别差异,部分文献<sup>[9]</sup>中所报 non-ITAC 病例男性稍多于女性(7:5)。本文所涉及病例以男性居多(66.67%),与文献报道一致。ITAC 和 non-ITAC 在临床表现上差异不大,多为涕中带血或鼻塞等症状,主要区别在于病理学免

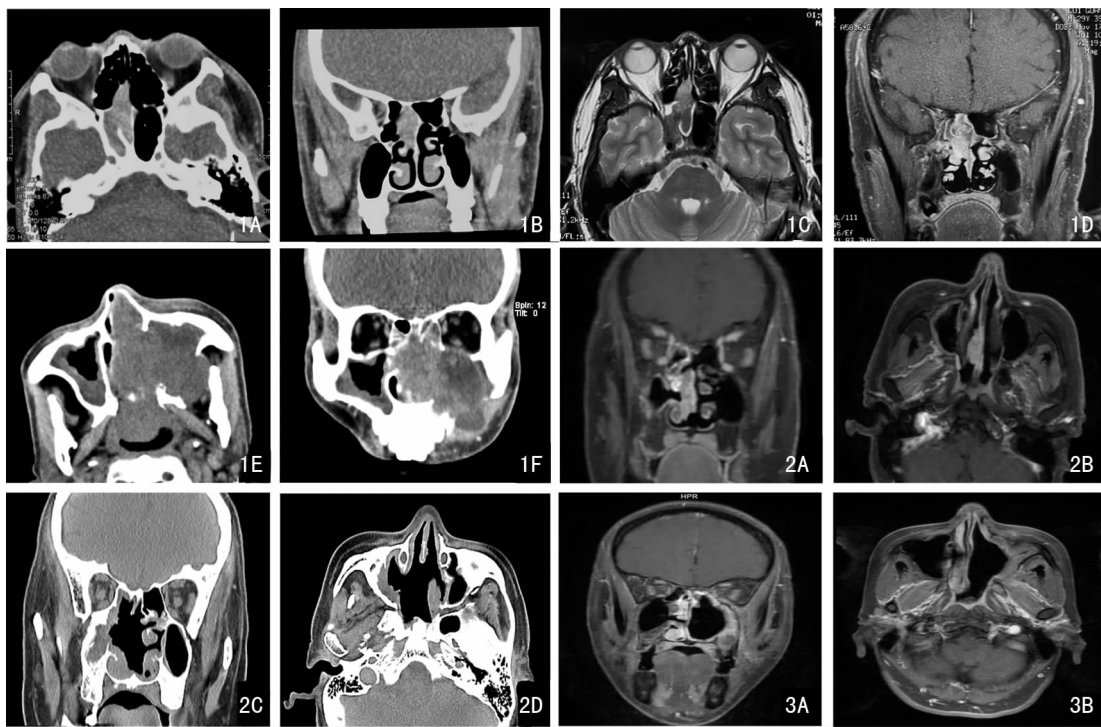


图1 non-ITAC手术前患者影像学检查 1A~D:病例1肿瘤主体位于右侧蝶窦口;1E、F:病例2左侧鼻腔、上颌窦内肿物,穿过鼻中隔突入对侧鼻腔 图2 non-ITAC患者手术前后影像学对照(病例6) 2A、B:术前MRI;2C、D:术后1年CT 图3 non-ITAC患者随访6年后MRI(病例3) 3A:冠状位;3B:水平位

疫表达,既往研究认为 CK20 和 CDX2 在鼻腔鼻窦原发性 ITAC 中的表达有较高的灵敏度和特异性<sup>[10]</sup>,CK7 多为阴性,均可作为可靠标志物,且 CDX2 的鉴别价值最优<sup>[11]</sup>。免疫表型方面,non-ITAC 患者通常为 CK7 阳性,如本文中病例,呈不同程度阳性表达,S-100 也可呈阳性,肠型分化标志物如 CK20、CDX2 常阴性。

《WHO 头颈部肿瘤分类》依据肿瘤形态及预后的差异将 non-ITAC 分为低级别和高级别两个类别。既往文献中提及低级别 non-ITAC 最常累及鼻腔,其次是筛窦和上颌窦,更常见于 50 岁以上的个体中<sup>[12]</sup>,无种族或性别倾向;高级别 non-ITAC 更常见于老年男性。本文中 2 例低级别 non-ITAC 均为女性,而 4 例高级别 non-ITAC 均为男性,其中 3 例超过 50 岁,但因为患者数量较少,无法明确其是否存在性别差异。低级别 non-ITAC 一般病程缓慢,具有一定的惰性,预后良好,5 年生存率可超过 80%,相比之下,高级别 non-ITAC 为进展性疾病,预后较差,3 年生存率约为 20%,局部复发率高,有远处转移的可能<sup>[13]</sup>。本文所研究 6 例患者中 1 例死亡,为高级别 non-ITAC,本研究中高级别 non-ITAC 患者至随诊结束,生存率为 85%,低级别 non-ITAC 患者 5 年生存率为 100%。正因为低级别 non-ITAC 和高级别 non-ITAC 的生物学行为和预后不同,其鉴别非常重要。本文 6 例患者的免疫组化中发现低级别 non-ITAC 患者 Ki-67 增殖指数 1%~2%,而高级别 non-ITAC 患者 Ki-67 增殖指数为 60%~90%,明显高于前者,提示 Ki-67 增殖指数对 non-ITAC 的低级别和高级别的区分有指导意义。

对于 non-ITAC 最常见的治疗方式是在完整手术切除的基础上辅以放射治疗<sup>[14]</sup>,偶加术后化疗。早期低级别者可单纯行鼻内镜手术,高级别者或晚期低级别可于术后行辅助放射治疗,可视情况加用化疗。临床上首选经鼻内镜下手术切除的方式,与传统开放式手术相比较,鼻内镜手术具有精准、微创、损伤小,直视视野清晰、术后恢复快等优点。如肿瘤侵犯范围较大,则采用鼻侧切开或上颌骨部分切除等开放式手术(病例 2),具体手术入路需根据肿瘤大小、侵犯周围组织情况而定,务必做到切缘阴性,降低复发的可能。

总之,non-ITAC 较少见,病因尚不明确,本文对其临床表现、影像学特征、病理免疫特点进行分析,结合国内外文献,发现部分特点:男性 non-ITAC 患者稍多于女性患者,低级别者多见于 50 岁以上群

体,高级别者多见于老年男性;免疫表达方面,CK7 呈不同程度阳性表达,CDX2、CK20 等呈阴性表达,对该病的确诊有指导意义,而 Ki-67 增值指数有利于区分低级别和高级别 non-ITAC。治疗上首选鼻内镜手术,辅以术后放射治疗,减少复发的重点在于切缘阴性和术后定期复查随访。

#### 参考文献:

- [1] Turner JH, Reh DD. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data[J]. *Head Neck*, 2012, 34(6):877-885.
- [2] El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, et al. WHO pathology and genetic classification of tumors of head and neck tumours[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017:1-347.
- [3] 牛建瑛,陈勇,李平栋. 鼻腔鼻窦肠型腺癌中表皮生长因子受体蛋白表达及相关基因突变分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科*, 2015, 22(11):569-573.
- [4] Weinreb I. Low grade glandular lesions of the sinonasal tract: a focused review[J]. *Head Neck Pathol*, 2010, 4(1):77-83.
- [5] 张春芳,王永芳,张洪兰,等. 鼻腔低级别非肠型腺癌临床病理分析[J]. *诊断病理学杂志*, 2019, 26(4):247-250.
- [6] 杨文圣,陈静,林蓁. 鼻腔鼻窦高级别非肠型腺癌临床病理观察[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2019, 13(10):761-766.
- [7] Bonzini M, Facchinetti N, Zanetta L, et al. Non-intestinal type sinonasal cancers and exposure to occupational carcinogens: a case-control study[J]. *Med Lav*, 2016, 107(5):331-339.
- [8] López JI, Nevado M, Eizaguirre B, et al. Intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathologic study of 6 cases[J]. *Tumori*, 1990, 76(3):250-254.
- [9] 张慧芝,敖爽,王淑妍,等. 原发性鼻腔鼻窦腺癌 12 例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(8):966-969.
- [10] 吴小艳,任勇,任俊奇,等. 原发性鼻腔鼻窦肠型腺癌二例[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(11):1195-1197.
- [11] 岳常丽,朴颖实,白玉萍,等. CK7、CK20、SOX10 和 CDX2 在鼻腔鼻窦原发腺癌中的表达及诊断价值[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(30):2447-2450.
- [12] Stelow EB, Mills SE, Jo VY, et al. Adenocarcinoma of the upper aerodigestive tract[J]. *Adv Anat Pathol*, 2010, 17(4):262-269.
- [13] Bignami M, Lepera D, Volpi L, et al. Sinonasal non-intestinal type adenocarcinoma: a retrospective review of 22 patients[J]. *World Neurosurg*, 2018, 120:e962-e969.
- [14] Hefner DK, Hyams VJ, Hauck KW, et al. Low grade adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses[J]. *Cancer*, 1982, 50(2):312-322.

(收稿日期:2021-01-14)

本文引用格式:陈娜,吕威,查洋,等. 鼻腔鼻窦非肠型腺癌 6 例临床分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(3):285-288. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202121014

Cite this article as: CHEN Na, LYU Wei, ZHA Yang, et al. Sinonasal non-intestinal type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: clinical analysis of 6 cases[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021, 27(3):285-288. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202121014