DOI:10.11798/j.issn.1007－1520.202423243

·鼻-鼻窦疾病专栏·

儿童鼻腔睾丸核蛋白癌 1 例

余灿,王靖淞,谢卓良,李天明

(川北医学院附属医院 耳鼻咽喉头颈外科,四川 南充 637000)

中图分类号:R739.62

鼻腔睾丸核蛋白(nuclear protein of testis,NUT)癌是一种罕见、未分化、高度侵袭和致命性肿瘤,主要发生于青少年和青年人,临床表现缺乏特异性,目前主要诊断方法是免疫组织化学检测 NUT 蛋白的核表达、荧光原位杂交检测 NUT-BRD4 融合蛋白或基因测序技术,对常规的放疗和化疗反应不佳,中位生存期仅 6～9 个月,预后极其不良。在本案例中,我院耳鼻咽喉头颈外科收治 1 例 14 岁男性术后确诊鼻腔 NUT 癌患者,目前患者正处于术后放疗阶段,状况良好。本文旨在报道鼻腔 NUT 癌这一罕见肿瘤,并文献回顾此肿瘤临床、治疗策略。

1 临床资料

患者,男,14 岁,因“反复双侧鼻塞伴鼻出血 2 年余”就诊于我院。患者双侧鼻塞呈间歇不完全性,鼻出血量少、可自行停止,无鼻腔疼痛、流涕、回吸性血痰、耳鸣、听力下降,无四肢乏力、头痛、头晕。我院门诊检查后以鼻腔新生物(血管瘤?)收入院进一步治疗,患者发病以来,食欲、精神、大小便正常,体重无明显减轻。患者既往史无特殊,个人史无特殊,家族中无肿瘤患者。入院后体格检查发现右侧鼻腔一新生物,质地较脆、触之易出血,鼻中隔面可见其根蒂,鼻中隔向左偏曲,左侧下鼻甲肥大。常规实验室检查未见明显异常,鼻窦 CT 示:右侧鼻腔异常软组织团块,性质待定;右侧上颌窦及右侧筛窦炎症,鼻中隔偏曲,左侧下鼻甲肥大(图 1)。术前诊断:鼻腔新生物(血管瘤?)。在全麻下行鼻腔新生物切除术,术中发现鼻腔新生物质地脆,触之易出血,可发现其完整根蒂位于右侧鼻中隔面,予以等离子完整切除肿块,术后送检,病检结果示:鼻腔新生物,考虑恶性上皮性肿瘤(图 2);免疫组化示:P40(+)、CK5/6(+)、CK7(+)、INI1(+)、BRG1(+)、MUC5AC(黏液细胞+)、P53(野生型)、Ki-67(+热点区约 40%)、P16(+,斑驳状)、NUT(+)、S-100(+)、calponin(－)、syn(－)、CgA(－)、原位杂交 EBER(－)。结合 HE 切片,本例符合鼻腔 NUT 癌,建议必要时行 NUT 基因检测(图 3)。根据免疫组化结果,诊断为右鼻腔 NUT 癌。

随后患者入我院肿瘤科进一步治疗,采用容积调强放射治疗(volumetric modulated arc therapy,VMAT)行根治性放疗,首次处方剂量及分割方式为:P-GTV 60.8 Gy/32Fx,P-CTV 51.2 Gy/32Fx,患者反应良好,正在治疗中。

2 讨论

NUT 癌在 1991 年首次被提出,并发现了其特征 t(15;19)易位,因此将这种易位产生的融合基因称之为 *BRD4*-NUT,后来发现了越来越多的其他融合基因(例如 *BRD3*、*NSD3*、*ZNF532* 等),有学者提出以 NUTM1 融合伴侣来分类及治疗的观点[1]。人们发现 NUT 癌多发生在中线结构(如头部、颈部、纵隔等),故称之为 NUT 中线癌。越来越多的研究发现,NUT 癌还出现在肾脏[2]、下颌下腺[3]、唾液腺[3]、舌下腺[4]、卵巢[5]、胰腺[6]、骨骼[7]等器官和组织中,故在 2015 年,WHO 在对肿瘤分类中将其名称中“中线”一词删除,重新定义为 NUT 癌。由于人们缺乏对 NUT 癌这一罕见病的认识,此病也无特异性临床表现,因此常存在漏诊和误诊情况,以下情况均应考虑到 NUT 癌这一诊断:①多发生在中线结构,但是在中线以外的多种脏器组织也有发现,因此

第一作者简介:余灿,女,硕士,住院医师。
通信作者:李天明,Email:377546072@qq.com

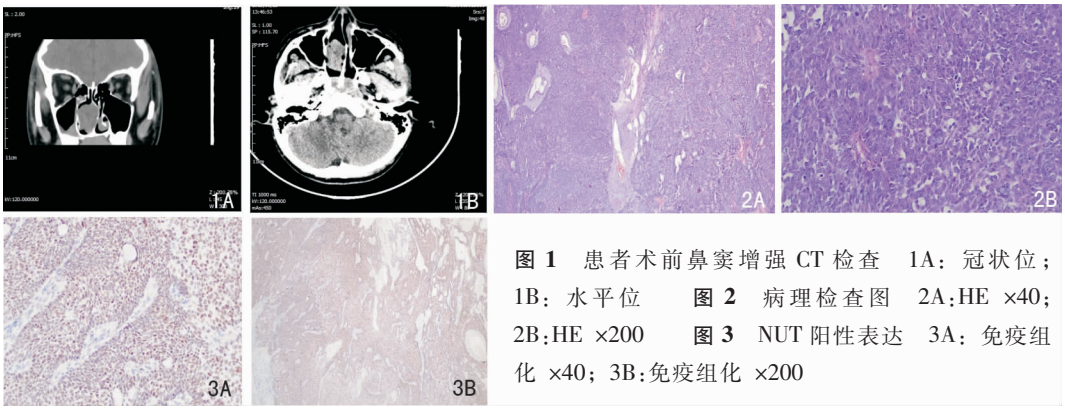

图 1　患者术前鼻窦增强 CT 检查　1A：冠状位；1B：水平位　**图 2**　病理检查图　2A：HE ×40；2B：HE ×200　**图 3**　NUT 阳性表达　3A：免疫组化 ×40；3B：免疫组化 ×200

在中线结构以外的组织器官也应考虑到这一罕见特殊肿瘤的可能。②尽管原发性肿瘤尚不清楚，但存在转移，应考虑 NUT 癌的可能性，对于所有低分化、外观单一、伴有或不伴有局部鳞状分化的非皮肤癌，应考虑 NUT 癌。③年龄、性别、吸烟、病毒相关的病因都不应作为排除 NUT 癌的诊断[8]。NUT 癌的诊断目前临床上常用免疫组织化学法染色和识别 NUTM1 蛋白的特异性单克隆抗体来实现，使用该抗体的 IHC 染色对 NUT 癌的诊断具有 87% 的敏感性和 100% 的特异性，另常结合基因检测来明确诊断[9]。目前 NUT 癌治疗方案无标准共识，据文献报道，手术切除以及放疗范围可独立预测无进展生存率和总生存率[10]，在一项 48 例头颈部 NUT 癌患者的研究中，有 1 例长期生存的患者在早期行手术切除获得了完全缓解[11]。放疗对于患者的总生存率、对头颈部和胸部原发的 NUT 癌有明显的积极作用[12]。在用于化疗的多种药物中，对肿瘤的生长有明显的抑制作用，但是并不能成功阻止其复发，然而 1 例10 岁的男孩在髂骨中出现 BRD4/NUT 阳性的未分化肿瘤的病例中，使用肉瘤方案（scandinavian sarcoma group IX protocol，SSG IX）联合治疗，近 13 年达完全缓解状态[8]。靶向治疗 BRD4-NUT 的 BET 抑制剂（BET inhibitor，BETi）、组蛋白去乙酰化酶类抑制剂在开发中，标准化疗方法和第一代 BET 溴结构域抑制剂仅在少数情况下有效[13]。故在临床诊疗中 SSG IX 联合治疗方案、新兴的第二代靶向抑制剂、新型合理的协同组合以及免疫肿瘤学方法有望改善该疾病的预后[14]。

在已经报道的文献中，绝大多数最初的诊断都不是 NUT 癌。可能的原因是其形态特征与许多其他肿瘤类型相同；缺乏辅助诊断技术，如免疫组织化学和基因检测，尤其是在很多资源匮乏的医院；疾病的罕见性；病理科医生和临床医生缺乏对该疾病的认识。总之，我们要关注到这一特殊罕见肿瘤，尤其在鼻腔和鼻窦疾病中。

参考文献：

[1] Nathan R, ShelmanAlexandra M, KyrillosPedro A, et al. NUT midline carcinoma: An underdiagnosed and often misunderstood entity[J]. Pathol Case Rev, 2018, 23(1).

[2] Xu B, Chen JF, Sarungbam J, et al. NUTM1-fusion positive malignant neoplasms of the genitourinary tract: a report of six cases highlighting involvement of unusual anatomic locations and histologic heterogeneity[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2022, 61(9):542 - 550.

[3] Moreno V, French CA, Guo T, et al. NUT Carcinoma of the submandibular gland: A case at this uncommon site with review of the literature[J]. Head Neck Pathol, 2022, 16(3):881 - 892.

[4] Andreasen S, French CA, Josiassen M, et al. NUT carcinoma of the sublingual gland[J]. Head Neck Pathol, 2016, 10(3):362 - 366.

[5] Jiang H, Wang C, Hou Z, et al . Case report: NUT carcinoma with MXI1::NUTM1 fusion characterized by abdominopelvic lesions and ovarian masses in a middle-aged female[J]. Front Oncol, 2023, 12:1091877.

[6] Shehata BM, Steelman CK, Abramowsky CR, et al. NUT midline carcinoma in a newborn with multiorgan disseminated tumor and a 2-year-old with a pancreatic/hepatic primary[J]. Pediatr Dev Pathol, 2010, 13(6):481 - 485.

[7] Mertens F, Wiebe T, Adlercreutz C, et al. Successful treatment of a child with t(15;19)-positive tumor[J]. Pediatric Blood Cancer, 2007, 49(7):1015 - 1017.

[8] French CA. NUT carcinoma: Clinicopathologic features, pathogenesis, and treatment[J]. Pathol Int, 2018, 68(11):583 - 595.

[9] Abreu RF, Oliveira TB, Hertzler H, et al. NUT carcinoma, an under-recognized malignancy: a clinicopathologic and molecular series of 6 cases showing a subset of patients with better prognosis and a rare ZNF532::NUTM1 fusion[J]. Hum Pathol, 2022, 126:87 - 99.

（下转第 41 页）

[22] Luan G, Wang M, Yuan J, et al. MicroRNA-21-5p promotes mucosal type 2 inflammation via regulating GLP1R/IL-33 signaling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022,150(6):1460 - 1475.
[23] 黄伟强,黄子真,赖晓萍,等. ACE2 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的表达及调控分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,57(6):692 - 698.
[24] Li X, Li C, Zhu G, et al. TGF-β1 induces epithelial-mesenchymal transition of chronic sinusitis with nasal polyps through microrna-21[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2019,179(4):304 - 319.
[25] Silveira DA, Gupta S, da Cunha Jaeger M, et al. A logical model of Ewing sarcoma cell epithelial-to-mesenchymal transition supports the existence of hybrid cellular phenotypes[J]. FEBS Lett, 2023, 597(19):2446 - 2460.
[26] Chen L, Heikkinen L, Wang C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools[J]. Brief Bioinform, 2019, 20(5):1836 - 1852.
[27] Wang Y, Li H, Liu X, et al. Three alternative splicing variants of Loquacious play different roles in miRNA- and siRNA-mediated RNAi pathways in Locusta migratoria[J]. RNA Biol, 2023, 20(1):323 - 333.
[28] Zhang YN, Cao PP, Zhang XH, et al. Expression of microRNA machinery proteins in different types of chronic rhinosinusitis[J]. Laryngoscope, 2012,122(12):2621 - 2627.
[29] Chen JC, Xing QL, Yang HW, et al. Construction and analysis of a ceRNA network and patterns of immune infiltration in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: based on data mining and experimental verification[J]. Sci Rep, 2022,12(1):9735.
[30] Li K, Liu FF. Analysis of competing endogenous RNA (ceRNA) crosstalk in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2022,12(12):1468 - 1479.
[31] Zhou X, Zhen X, Liu Y, et al. Identification of key modules, hub genes, and noncoding rnas in chronic rhinosinusitis with nasal polyps by weighted gene coexpression network analysis[J]. Biomed Res Int, 2020,2020:6140728.
[32] Brar T, Marks L, Lal D. Insights into the epigenetics of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: a systematic review [J]. Front Allergy, 2023,4:1165271.
[33] Park JH, Shin JM, Yang HW, et al. DNMTs are involved in TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transitions in airway epithelial cells[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(6):3003.
[34] Liu T, Sun Y, Bai W. The Role of epigenetics in the chronic sinusitis with nasal polyp[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2020,21(1):1.
[35] Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2015,136(6):1431 - 1440.
[36] Paparo L, Nocerino R, Bruno C, et al. Randomized controlled trial on the influence of dietary intervention on epigenetic mechanisms in children with cow's milk allergy: the EPICMA study [J]. Sci Rep,2019,9(1):2828.

(收稿日期:2023 - 09 - 21;网络首发:2024 - 09 - 09)

本文引用格式:石明佳,古庆家. miRNA 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的作用及其研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2024,30(5):37 - 41. DOI:10.11798/j. issn. 1007 - 1520. 202423314

***Cite this article as*:** SHI Mingjia, GU Qingjia. Research progress on the role of miRNA in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2024,30(5):37 - 41. DOI:10.11798/j. issn. 1007 - 1520. 202423314

(上接第 36 页)

[10] Bauer DE, Mitchell CM, Strait KM, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of NUT midline carcinoma[J]. Clin Cancer Res,2012,18(20):5773 - 5779.
[11] Chau NG, Hurwitz S, Mitchell CM, et al. Intensive treatment and survival outcomes in NUT midline carcinoma of the head and neck [J]. Cancer,2016,122(23):3632 - 3640.
[12] Giridhar P, Mallick S, Kashyap L, et al. Patterns of care and impact of prognostic factors in the outcome of NUT midline carcinoma: a systematic review and individual patient data analysis of 119 cases [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2018,275(3):815 - 821.
[13] French CA. Small-molecule targeting of BET proteins in cancer [J]. Adv Cancer Res,2016,131:21 - 58.
[14] French CA, Cheng ML, Hanna GJ, et al. Report of the first international symposium on NUT carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2022,28(12):2493 - 2505.

(收稿日期:2023 - 07 - 29)

本文引用格式:余灿,王靖淞,谢卓良,等. 儿童鼻腔睾丸核蛋白癌 1 例[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2024,30(5):35 - 36,41. DOI:10.11798/j. issn. 1007 - 1520. 202423243