

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202626056

· 病案报道 ·

鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤复发恶变为黏液表皮样癌 1 例

刘畅益¹, 宝鲁日², 施琳², 刘佳荣¹, 景浩榕¹, 李学穹¹, 张璟昊¹, 王亚平¹

(1. 内蒙古医科大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 内蒙古 呼和浩特 010000; 2. 内蒙古医科大学基础医学院病理教研室, 内蒙古 呼和浩特 010000)

中图分类号: R739.62

黏液表皮样癌 (mucoepidermoid carcinoma, MEC) 是一种涎腺起源的恶性肿瘤, 也可起源于鼻腔鼻窦黏膜上皮和上呼吸道的浆黏液腺。鼻腔鼻窦黏液表皮样癌 (sinonasal tract mucoepidermoid carcinoma, SN-MEC) 是位居第二的鼻腔鼻窦涎腺型癌, 占鼻腔鼻窦恶性病变不足 0.1%, 可原发或继发于鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤 (sinonasal inverted papilloma, SNIP) 恶变, 继发性者十分罕见, 且与涎腺 MEC 相比, SN-MEC 具有分级高、分期晚、预后差的特点^[1-2]。因此, 有必要提升非头颈部病理亚专科病理医师及临床医师对该疾病的认知水平。目前关于 SNIP 恶变为 MEC 国内尚未见报道。作者团队收治了 1 例复发 SNIP 恶变为 MEC 患者, 现报道如下。

1 病例资料

患者, 男, 71 岁, 因鼻腔肿物术后 5 年、鼻塞 1 年于 2025 年 8 月 11 日入院。患者 8 年前无明显诱因出现左侧鼻塞, 偶有鼻出血, 无嗅觉减退, 后自视左侧鼻腔出现肿物且逐渐增大, 就诊于当地医院, 行鼻腔肿物切除术, 术后病理结果: SNIP。术后患者恢复良好。近 1 年患者左侧鼻塞逐渐加重, 来我院就诊。专科查体: 鼻外形膨隆, 左侧鼻腔可见淡粉色乳头瘤样新生物, 突出至前鼻孔。鼻咽部 CT 平扫+增强扫描结果示左侧鼻腔鼻窦肿物, 侵及鼻前庭及皮下, 骨质破坏累及左侧颧下窝 (图 1)。鼻窦 MRI 平扫+增强扫描结果示鼻腔见不均匀强化肿块, 呈“脑回征”, 左侧眶内下角呈柱状强化。病变侵及左侧上颌窦、筛窦, 左侧额窦、蝶窦积液。左侧鼻前庭皮下可见长 T1、长 T2 信号 (图 2), 结合病史

考虑 SNIP 复发。

术前对患者的 CT 和 MRI 阅片显示肿物范围大, 决定手术治疗, 于 2025 年 8 月 15 日在鼻内镜下行左侧鼻腔+鼻窦肿瘤切除术。术中鼻内镜下左侧鼻腔、中鼻道、总鼻道及下鼻道均可见淡粉色乳头状新生物, 突出至前鼻孔, 部分肿物与左侧下鼻甲前端分界不清, 质硬, 触之不易出血, 左侧下鼻甲受侵, 为明确肿瘤是否恶变, 使用开筛钳钳取左侧鼻腔肿物送术中冷冻快速病检。送检灰粉色软组织 1 块, 体积 5 cm×3 cm×2 cm, 切面呈实性灰白, 质硬, 镜下肿瘤组织表面可见正常黏膜上皮及伴不典型增生的内翻性乳头状瘤, 中心以高-中分化的 MEC 改变为主, 二者有移行关系, 局灶呈假上皮瘤样增生改变 (图 3)。结合病史考虑 SNIP 复发恶变为 MEC, Krouse 分期 IV 期。为彻底切除鼻腔鼻窦内肿瘤组织, 开放左侧前、后组筛窦, 切除窦腔内肿物至骨壁, 肿物基底部位于左侧眶壁, 局部骨质增厚, 使用磨钻磨平基底部, 等离子刀烧灼基底部。留取鼻窦肿物送术后病理, 结果示 SNIP 复发恶变为 MEC。免疫组织化学结果示瘤组织表达 EGFR 蛋白 (图 4), p16 阴性。FISH 结果显示瘤组织 *MAML2* 基因重排阴性 (图 5)。术后给予抗感染治疗, 并告知患者 1 个月后需规律放/化疗, 半年后随访无复发。

2 讨论

SNIP 起源于鼻腔外侧、中鼻道、上颌窦和筛窦等部位, 具有良性组织学特征、高复发率及恶变潜能, 在鼻科学中备受关注。中老年男性好发, 无特异性症状, 会出现单侧鼻塞 (最常见)、流涕、面部疼痛

基金项目: 内蒙古医科大学面上项目 (YKD2022MS054); 公立医院科研联合基金科技项目 (2024GLLH03650); 内蒙古自然科学基金重点联合项目 (2025ZDLH018)。
第一作者简介: 刘畅益, 男, 在读硕士研究生, 住院医师。
通信作者简介: 王亚平, 男, 博士, 主任医师。

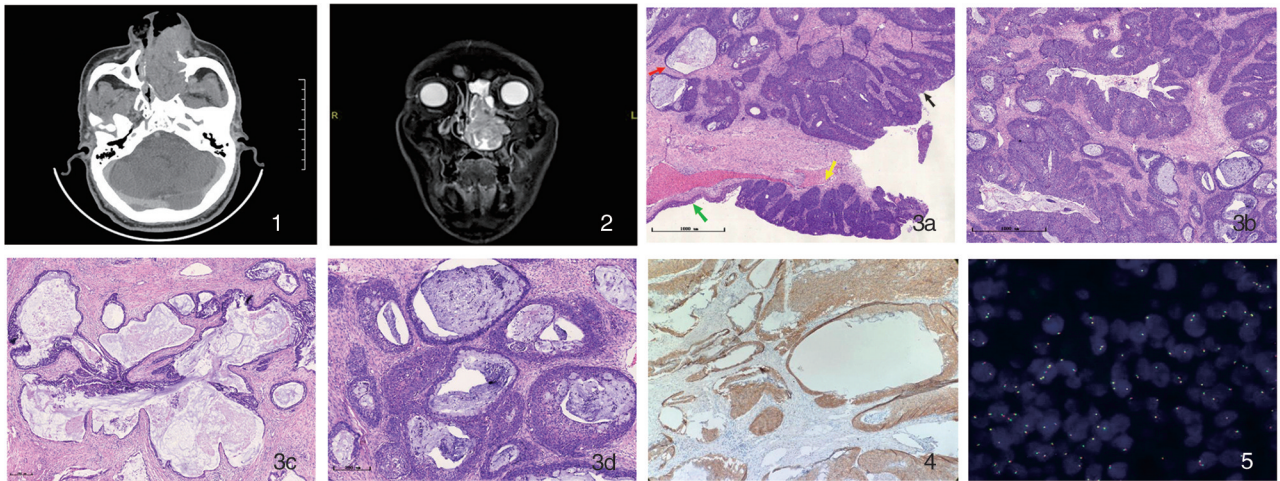


图 1 术前鼻窦增强 CT 图 2 术前鼻窦增强 MRI 图 3 组织病理学检查 3a:鼻窦黏膜病变全貌:正常(绿箭头)、不典型增生的 SNIP(黄箭头)、假上皮瘤样增生(黑箭头)、MEC 区域(红箭头) (HE $\times 20$); 3b:SNIP 与 MEC 移行区 (HE $\times 20$); 3c,d:分别为低、中等级 MEC (HE $\times 50$) 图 4 MEC 区域癌细胞 EGFR 蛋白过表达 (免疫组织化学 EnVision 法 $\times 100$)

图 5 MEC 区域癌细胞 *MAML2* 基因重排阴性(荧光原位杂交 FISH 法) 注:SNIP(鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤);MEC(黏液表皮样癌)。

或压迫感、嗅觉减退或丧失、反复鼻出血等。鼻内镜下肿瘤呈鼻腔内乳头状、息肉样或分叶状肿块,表面不平,质地较韧,触之易出血。常单侧发病,双侧鼻腔病变时需高度警惕其他疾病或肿瘤是否侵犯鼻中隔。术后复发率高达 20%~50%,这与肿瘤的多中心发生或手术无法彻底切除密切相关。5%~15% 的病例可伴随发生或恶变为鳞状细胞癌及其他类型恶性肿瘤,如 MEC、鼻腔鼻窦未分化癌及非特指型癌^[3-4]。

SNIP 恶变的分子机制尚不完全清楚,可能是一个多步骤、多基因参与的过程。与 SNIP 恶变为鳞状细胞癌的 *TP53* 突变、DNA 超甲基化以及 *EGFR* 突变、*RAS* 突变不同^[5-6],SNIP 向 MEC 的转化可能涉及了不同的致癌通路,部分 SN-MEC 病例中检测到了 *CRTC1-MAML2* 或 *CRTC3-MAML2* 基因重排^[4],提示 SNIP 恶变可能起源于 SNIP 中储备细胞或前体细胞的克隆性演变,这些细胞获得了特定的基因易位,从而向 MEC 分化,同时 *EGFR*、*KRAS* 等信号通路的异常激活也可能在其中起协同作用。但 SNIP 恶变与低、高危人乳头状瘤病毒的关系尚不明确。本例瘤组织 *EGFR* 蛋白过表达,无 *p16* 过表达,且 *MAML2* 基因重排阴性,提示此例 SNIP 复发恶变可能与 *EGFR* 蛋白过表达有关,与 *MAML2* 基因重排和人乳头状瘤病毒感染无关。未来需要对更多相关病例进行高通量测序以揭示驱动 SNIP 向 MEC 转化的特异性分子事件。

影像学是筛查和诊断 SNIP 恶变不可或缺的辅助检查。SNIP 在 CT 扫描中可清晰显示病变范围、骨质侵蚀情况(如钩突“骨质重塑”)以及起源部位(最常见于中鼻道、上颌窦内侧壁),典型特征可表现为“脑回样”征。MRI 扫描能更好地区分肿瘤与继发的炎症或潴留囊肿。在 T2 加权像和增强 T1 加权像上,SNIP 通常表现为特征性的“椒盐征”或“柱状”强化模式。当 CT/MRI 显示骨质破坏、软组织侵犯、眼眶和颅内侵犯及“脑回征”中断且具有更大的肿瘤最大径时,提示 SNIP 恶变^[7-8]。

肿瘤大体呈息肉样分叶状,切面灰白淡红,镜下可见非角化的鳞状上皮、呼吸上皮及黏液细胞混合性增生,5~30 层细胞厚,内翻性生长。外衬一层清晰、完整、连续的基底膜,表层细胞常为纤毛柱状细胞、胞质常见空泡,增生的上皮内常见中性粒细胞浸润。当复发时可出现异型增生和恶变,恶变的肿瘤组织占比 10%~95%^[3],因此活检时强调避开坏死组织。目前尚无统一的 SNIP 恶变的病理诊断标准,当发现淋巴管浸润、非典型核分裂像、促结缔组织增生反应、骨浸润、上皮内中性粒细胞减少、反向分化、角化异常、Ki67 增殖指数升高和 *p53* 在超过 25% 肿瘤细胞中表达时为恶变的病理特征^[3]。本例 SNIP 与 SN-MEC 存在共存关系,同时二者移行过渡,支持 SNIP 恶变而非碰撞瘤或原发 SN-MEC 伴良性化生的诊断。诊断挑战性在于,当 MEC 成分以低级别为主时,其细胞异型性不显著,极易在活检中被误诊为

SNIP 伴黏液细胞化生。因此,对于复发或具有侵袭性生长模式的 SNIP,进行广泛、多点的病理取材至关重要。免疫组织化学染色,如 p53 弥漫强阳性、p16 弥漫强阳性(需结合 HPV 原位杂交排除 HPV 相关性),以及 Ki-67 增殖指数在恶性区域的显著升高,可作为辅助 SNIP 恶变病理诊断的有力证据。

SN-MEC 采取以手术为主的综合治疗。首次手术是否彻底与复发密切相关。为保证切缘阴性,术中冷冻切片监测切缘具有重要意义^[9-10]。再次手术因组织粘连导致解剖结构不清、手术难度增加,并易造成肿瘤的扩散。化疗在 SN-MEC 中的作用尚不明确,通常用于晚期、复发或转移性病例。术后配合放疗可减少局部复发,防止远处转移。SN-MEC 患者预后与肿瘤分级密切相关,低级别 SN-MEC 在获得阴性切缘后,预后相对良好;然而,中高级别 SN-MEC 具有较高的局部复发和远处转移(如肺、骨)风险。规律的术后内镜随访(建议至少持续 5 年甚至终身)是早期发现复发或恶变的关键。任何新出现的症状(如面部麻木、顽固性疼痛、复视)或影像学上提示的侵袭性生长,都应引起高度警惕,并及时进行再次活检。随访时还应常规进行肺、骨等部位检查,及时发现处理转移灶仍能获得较好的预后。

综上,SNIP 恶变为 MEC 比较少见,临床医生与非头颈部病理亚专科病理医师应对此病提高认识,通过细致的病理学检查、必要的免疫组化和分子检测以明确诊断。治疗上应采取以外科手术为主的综合治疗,并根据 MEC 的组织学分级和分期个体化地应用辅助放疗。对 SNIP 患者的终身定期随访是保障其长期生存的重要环节。未来需建立多中心协作机制,收集更多病例,深入探索其恶变分子机制,为探求更精准的诊断和治疗方法奠定基础。

参考文献:

[1] Patel TD, Vázquez A, Patel DM, et al. A comparative analysis of sinonasal and salivary gland mucoepidermoid carcinoma using

- population-based data-patel-2015-international forum of allergy & rhinology-wiley online library [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015, 5(1): 78-84.
- [2] Wolfish EB, Nelson BL, Thompson LDR. Sinonasal tract mucoepidermoid carcinoma; a clinicopathologic and immunophenotypic study of 19 cases combined with a comprehensive review of the literature[J]. *Head Neck Pathol*, 2012, 6(2): 191-207.
- [3] Nudell J, Chiosea S, Thompson LDR. Carcinoma ex-schneiderian papilloma (malignant transformation): a clinicopathologic and immunophenotypic study of 20 cases combined with a comprehensive review of the literature[J]. *Head Neck Pathol*, 2014, 8(3): 269-286.
- [4] Bishop JA. OSPs and ESPs and ISPs, oh my! An update on sinonasal (schneiderian) papillomas [J]. *Head Neck Pathol*, 2017, 11(3): 269-277.
- [5] Udager AM, Rolland DCM, McHugh JB, et al. High-frequency targetable EGFR mutations in sinonasal squamous cell carcinomas arising from inverted sinonasal papilloma[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(13): 2600-2606.
- [6] Maisch S, Mueller SK, Traxdorf M, et al. Sinonasal papillomas: a single centre experience on 137 cases with emphasis on malignant transformation and EGFR/KRAS status in "carcinoma ex papilloma" [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2020, 46: 151504.
- [7] 齐萌,夏志鹏,任继亮,等.基于常规影像征象和表观弥散系数的列线图预测鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤恶变的价值[J]. *中国耳鼻咽喉科杂志*, 2023, 23(6): 475-479.
- [8] Yan CH, Tong CCL, Penta M, et al. Imaging predictors for malignant transformation of inverted papilloma[J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(4): 777-782.
- [9] 刘永泽,孙飞虎,麻晓峰,等.鼻内镜下溯源法切除鼻内翻性乳头状瘤的临床分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(1): 80-84.
- [10] Miglani A, Hoxworth JM, Zarka MA, et al. Use of intraoperative negative margins reduces inverted papilloma recurrence[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2018, 32(1): 57-60.

(收稿日期:2026-02-10)

本文引用格式:刘畅益,宝鲁日,施琳,等.鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤复发恶变为黏液表皮样癌 1 例[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2026, 32(2): 91-93. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202626056