

鼻腔鼻窦少见恶性肿瘤的组织病理学 和综合性治疗研究进展

李锦荣¹, 夏立军², 李梦婷¹

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院 耳鼻喉头颈外科, 山西 太原 030001)

摘要: 鼻窦鼻腔恶性肿瘤(SNM)发病率较低,早期症状及体征无特异性,大多具有侵袭性强、易发生淋巴结及远处转移、预后差等特点,临床诊断难度较大。SUM病理类型繁多,其中鳞癌占60%以上,腺癌次之。目前关于SUM的报道多为单一的病理类型研究,多病理综合性研究缺乏,本文对双表型鼻窦鼻腔肉瘤(BSNS)、鼻窦鼻腔畸胎瘤肉瘤(SNTCS)、中线癌(NMC)、鼻窦鼻腔神经内分泌癌(SNEC)等少见SNM的临床特点、组织病理学、分子遗传学及其综合治疗的最新研究进展进行综述。

关键词: 鼻肿瘤;免疫组化;分子遗传学特征;肿瘤综合治疗方案

中图分类号:R739.62

Advances in histopathology and comprehensive treatment of rare malignant tumors in paranasal sinuses

LI Jinrong¹, XIA Lijun², LI Mengting¹

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: The incidence of sinonasal malignancies (SNM) is relatively low, the early symptoms and signs are not specific. The most OF SNM are characterized by strong invasiveness, easy lymph node metastasis and distant metastasis, and poor prognosis. Therefore, it is difficult to make clinical diagnosis. There are various pathological types of SNM, which are more than 60% for squamous cell carcinoma, followed by adenoma. At present, most reports on SNM are studies of single pathological type, and comprehensive studies on multi-pathology of SNM are lacking. In this paper, we reviewed the clinical features, histopathology, molecular genetics and comprehensive treatment of Biphenotypic sinonasal sarcoma (BSNS), Sinonasal teratocarcino sarcoma (SNTCS), NUT midline carcinoma (NMC), small cell neuroendocrine carcinomas(SNEC) and other rare SNMS.

Keywords: Sinus and nasal malignant tumor; Immunohistochemistry; Molecular genetic characteristics; Comprehensive treatment for cancer

鼻窦鼻腔恶性肿瘤(sinus and nasal malignant tumor,SNM)发病率较低,其中较少见的病理类型包括:双表型鼻腔鼻窦肉瘤(biphenotypic sinonasal sarcoma BSNS)、鼻窦鼻腔畸胎瘤肉瘤(sinonasal teratocarcinosarcoma,SNTCS)、中线癌(NUT midline carcinoma,NMC)、鼻窦鼻腔神经内分泌癌(sinonasal neuroendocrine carcinom,SNEC)、尤文氏肉瘤,淋巴瘤等。早期症状及体征无特异性,具有侵袭性强、易淋巴结及远处转移、预后差等特点,诊断难度较大,依靠免疫组化和染色体核型分析。本文总结鼻窦鼻腔少见恶性肿瘤的研究新进展,内容包括临床特点、组织病理学、分子遗传学以及综合治疗等。

第一作者简介:李锦荣,男,在读硕士研究生。
通信作者:夏立军,Email:xlj0671@126.com

1 临床特点

鼻窦鼻腔少见恶性肿瘤早期症状常为鼻塞、鼻出血^[1-5],当肿瘤向周围组织侵犯,可出现神经受累症状,眼部或颌面部疼痛、颌面部畸形、视力下降、眼球突出、复视、头痛、牙齿脱落、张口困难,甚至出现嗜睡、淡漠、谵妄、幻觉和性格改变、癫痫发作等症状^[6-7]。此外极少数 SNEC 患者有副肿瘤症状,为库欣综合征、低钠血症^[7],抗利尿激素分泌不当综合征^[8]。BSNS、SNTCS 和 SNEC 常位于鼻腔上部和筛窦,额窦、上颌窦,蝶窦次之^[2],NMC 多见于鼻窦鼻腔、纵隔^[1],均具较强局部侵袭力,偶可侵及颅底、鼻咽和眼眶。BSNS 局部复发率高^[3],无淋巴结和远处转移报道,预后较好。SNTCS 颈淋巴结转移率为 6%~17%^[9-10],远处转移主要见于肺、骨,在一小样本回顾分析中 1 年无病生存率为 47%^[9],2 年无病生存率为 28%^[6,9],2 年生存率为 40%~46%,复发率较高为 50%^[9],多在治疗 1 年内复发。NMC 侵袭性最强,早期即出现血液和淋巴转移^[5],预后最差,总生存时间(overall survival, OS)仅为 6.7 个月^[5]。SNEC 恶性程度较高,27%~36% SNEC 可出现颈淋巴结转移^[11-12],远处转移以颅内、脊柱、肺等多见,局部复发率较高 21%~54%^[12-13],5 年生存率为 27%~65%。

2 组织病理学及分子遗传学

2.1 BSNS

BSNS 镜下见梭形细胞,核深染,胞质稀少,嗜酸性,交叉状或螺旋状排列,坏死罕见,核分裂象少见,可见局灶性横纹肌细胞分化、鹿角样血管、柱状上皮凹陷呈腺腔或小囊样结构,为 BSNS 常见形态特征^[2,3,14-15]。免疫组化可见神经和肌肉两类标志物, S-100、平滑肌肌动蛋白、肌特异性抗体在所有病例中均弥漫或局灶性表达^[2],局灶性弱表达 CD34、CK 等,伴有局灶性横纹肌分化可局灶表达 Desmin 和 MyoD1^[16]。目前认为 S-100 加至少一种肌源性标志物可初步诊断 BSNS^[2,3]。少量病例,可用 FISH 检测 PAX3 基因变异确诊,此外目前大量学者发现新免疫组化标记物如:β-连环蛋白(β-catenin)、SOX10、PAX3 蛋白^[15,17-18]。Vickie 等发现 PAX3 在 BSNS 中均呈弥漫性中或强染色^[17],敏感度高,特异性强,可用于与恶性周围神经鞘瘤、单相滑膜肉瘤、

梭形细胞横纹肌肉瘤、孤立性纤维瘤的鉴别。β-catenin 被发现在 83% BSNS 中可弥漫或局灶染色,与 Wnt 信号通路有关^[15],能促进 PAX3 超表达,然其在鼻窦血管外皮细胞瘤中被发现表达,固鉴别价值有限。此外目前所有报道中 SOX10 均为阴性,可作排除性诊断^[2,15-16]。

据文献报道 76%~89% BSNS^[16,19] 患者检测到特征性的 PAX3 基因易位,其中最常见为 PAX3-MAML3 基因融合(55%~79%),其次为 PAX3 基因重排(20%~34%),少数发现 PAX3-FOXO1(7%)和 PAX3-NCOA1 基因融合(2%~12%)^[15-16]。PAX3-MAML3 为 t(2;4)(q35;q31.1)易位所致形成 PAX3-MAML3 融合基因,PAX3-MAML3 融合蛋白能增强 PAX3 的表达活性,而 PAX3 能作用于神经和骨骼肌分化^[18],因此 PAX3 基因突变可能是双表型鼻窦肉瘤具有双表型的重要原因^[2]。PAX3-NCOA1 和 PAX3-FOXO1 融合基因前者为 inv(2)(q35;p23)倒位^[16],后者为 t(2;13)(q35;q14)易位^[15],可转录生成具有相似活性的转录激活剂。有文献发现携带 PAX3-FOXO1 患者较 PAX3-MAML3 更为年轻^[19],且有文献报道在 1 例 PAX3-FOXO1 BSNS 患者中发现 TLE1 表达^[20]。在 PAX3-NCOA1 患者发现局灶性横纹肌分化和 Desmin 和 MyoD1 表达(2 例)^[16],与 PAX3-MAML3 相比 Desmin 和 MyoD1 表达仅为 20%,表明免疫组化与 BSNS 基因表型关系复杂需进一步研究。

2.2 SNTCS

SNTCS 组织成分复杂,初次诊断率不到 50%^[6],镜下有以下特点:①幼稚透明鳞状上皮,在 50%~75%的 SNTCS^[21-22]标本中发现这种上皮细胞;②间充质成分由平滑肌纤维、骨和软骨组成,个别区域形成类似于原始支气管或肠道的复杂结构^[23];③有神经纤维基质、神经细胞呈玫瑰花样排列,易与嗅神经母细胞瘤混淆^[24];④内胚层富黏液细胞和纤毛柱状上皮排列成腺管样结构;⑤偶有部分难以分类的小细胞^[25];⑥有癌与肉瘤成分,癌为鳞癌或者腺癌,肉瘤为平滑肌肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤。SNTCS 免疫组化标记物繁多,可见不同组织来源标记物,包括:EMA、CK、CKpan、CD99、S-100、Syn、Vimentin、Desmin、GFAP、NSE、SOX-10、CD56、HHF3、CD34、F8、ERG 等,之前文献认为 SNTCS 生殖细胞来源肿瘤标志物人绒毛膜促性腺激素(HCG)、甲胎蛋白(AFP)均为正常,而 Benjamin 等报道了 1 例 SNTCS, HCG 水平升高^[26],

是所有已报道病例中,唯一分泌激素的病例。

Vranic 等^[27]在 SNTCS 发现 $\text{dup}(12)(p)$ 、 $\text{del}(1)(p)$ 、 $\text{dup}(12)(p)$ 为生殖细胞肿瘤最常见基因改变,而 $\text{del}(1)(p)$ 为胚胎性肿瘤特征性基因改变。Thomas 等^[6]发现卵黄细胞,免疫组化角蛋白、AFP 和 CD99 阳性,进一步支持了 SNTCS 可能起源于胚胎干细胞的继发性生殖细胞肿瘤假说。绝大部分鼻腔黏膜为假复层柱状纤毛上皮,由柱状纤毛上皮、柱状细胞、杯状细胞和基底细胞构成。成体干细胞位于基底细胞未分化区域,有文献认为其存在于鼻腔黏膜和息肉中^[28],能分化为嗅神经细胞、杯状细胞、上皮细胞等,当鼻黏膜损伤后修复的过程需成体干细胞增殖、再生,这一过程已被巢素蛋白和多梳蛋白(BMI-1)在鼻黏膜表达所证明^[28],此外 Thomas 等^[6]在鼻窦中发现成体干细胞面积增大再次证明这一观点。这些成体干细胞可能是胚胎发育时迁移到鼻腔或鼻窦,可被病毒诱导基因重组成为胚胎多能干细胞,进一步形成 SNTCS,因此 SNTCS 可能是另外一种生殖细胞肿瘤^[6]。并且鼻腔易受病毒感染,有诱发突变可能。Birkeland 等^[29]在 SNTCS 中首次发现 P. S45F 突变,能促使染色体易位和 β -catenin 过度表达,增加细胞分裂和生长,是潜在的突变控制基因,为靶向治疗提供了可能。

2.3 NMC

NMC 镜下胞质呈空泡样,核呈圆形或椭圆形,核仁明显,核分裂象易见,常可见坏死,伴有鳞状细胞分化^[4],约 1/2 病例可见小灶状突然角化^[4],是其特异组织学标志。有文献认为 NMC 肿瘤细胞可分为明暗两种肿瘤细胞^[30],明细胞空泡样、核分裂象多见,具更高活性,暗细胞易见凋亡,明暗细胞比可用于预测肿瘤侵袭性^[30]。NUT 抗体免疫染色对 NMC 的敏感性为 87%,特异性为 100%^[31],WHO 规定 NUT 抗体免疫染色呈弥漫性阳性(≥ 50),可诊断 NMC,确诊仍需 FLSH 检测^[1],然而 NUT 抗体免疫染色(< 50)患者亦需 FLSH 检测。

据文献报道 75% 的 NMC^[32]常伴有 15q14 睾丸(NUTM1)基因与 19p13 BRD4 融合,形成 BRD4-NUT 融合基因^[4]。BRD4 在转录调控、细胞生长控制和细胞周期中起重要作用^[33]。BRD4-NUT 癌蛋白能聚集活化 p300,致局部组蛋白高乙酰化^[32],进而使 p300 更进一步聚集,更进一步乙酰化,导致①p300 从促进分化的基因中分离,降低分化基因组蛋白的乙酰化,抑制其表达^[34];②BRD-NUT 基因组蛋白局部高乙酰化,促进增殖基因表达^[34],驱动下

游癌基因包括 MYC、SOX2 和 TP63 表达增加^[32],最终导致癌变。BET 蛋白通过双溴结构域对这一过程产生重要作用^[34],有研究发现通过 BET 抑制剂可使局部高乙酰化灶消失。Wang 等^[33]发现,在 NMC 中 MDR4 存在高磷酸化,与驱动下游癌基因表达和细胞转化能力有关,并发现 MDR4 诱导 CDK9 在局部高乙酰化处聚集^[33],导致局部高磷酸化,是 NMC 发病机制之一。NSD3 基因是 NUTM1 融合伴侣,它并非是溴域蛋白,而与 BRD4 溴外结构域相结合,在 10% ~ 20% NMC 中可发现^[35],形成与 BRD4-NUT 的复合体。此外少数病例发现 NUT 与 BRD3、WH-SC1L1、MXD4、MGA 形成融合基因,与 BRD4-NUT 发病机制可能相同^[5]。但有文献认为 NUT 与其他基因易位预后好于 BRD4-NUT^[4],此研究样本过少待进一步研究不同基因异常对 NMC 治疗、预后的影响。

2.4 SNEC

SNEC 来源于鼻窦鼻腔的神经上皮,分为小细胞和大细胞神经内分泌癌^[1]。镜下肿瘤细胞呈假菊花团样排列^[1],核呈颗粒状,胞质稀少,嗜酸性,有丝分裂相高^[36],可见坏死。免疫组化标志物包括:神经元特异性烯醇化酶、嗜铬蛋白 A 和突触素等均为阳性。部分 SNEC 角蛋白和低分子量角蛋白呈弥漫性阳性^[36],而嗅神经母细胞瘤中角蛋白表现为局灶染色,而两者最大不同点在于,SNEC 中 S-100 均为阴性。HPV-SNEC 较 SNEC 更具侵袭力,更易侵及颅内、淋巴结转移、远处转移,5 生存率更低^[37],误诊可致治疗不足,可从以下分析:①免疫组化突触素均为阳性,P16 在所有病例中均呈弥漫性表达^[37];②转录因子胰岛素瘤相关蛋白 1(insulinoma-associated protein 1, INSM1)^[37]有较高的敏感性和特异性,可协助诊断;③可经原位杂交或聚合酶链反应检测人类乳头瘤病毒(HPV)。此外极少数为 SNEC 和非神经内分泌的混合肿瘤,在鼻腔中,最常见的是 SNEC 与腺癌^[38]。Jain 等^[39]报道 2 例由腺癌和 SNEC 混合肿瘤,既有 CAM5. 2、AE1: AE3、CK7、CK20、CK19 染色阳性,又有 SNEC 突触素和 CD56 染色阳性。Franchi 等^[38]报道 1 例 SNEC 和鳞状细胞癌混合肿瘤,不同成分的肿瘤组织部分明显分开,部分相互掺杂。此外在 SNEC 中发现 TP53 的错义突变^[38],可使胞核中 p53 癌蛋白失去活性,可能与 SNEC 起源有关。

3 综合治疗

综合治疗是 SNM 的最主流治疗方案,在少见

SNM 中不同病理类型适合不同的治疗方案。

3.1 手术联合放疗、化疗

手术是 SNM 最主要治疗方式,以鼻内镜手术为主,其在保护健康组织、术后恢复,面部瘢痕等方面具有明显优势^[40]。放疗是 SNM 重要治疗方式,用于不能达到安全切缘、瘤体残留未彻底切除或晚期失去手术机会的患者。在 SNM 少见病理中手术联合放疗是 SNEC(高分化)和无法完全切除 BSNS 的最佳治疗方案,有术前放疗、术后放疗两种方式。术前放疗 5 年无远转生存率高于术后放疗(75.7% vs 69.4%, $P=0.046$),5 年无病生存率、5 年总生存率优于术后放疗,并且肿瘤切除率、眶内容物保留率均高于术后放疗^[41]。

化疗是 SNM 又一重要的治疗方式,在 SNM 少见病理中手术与化放疗联合多用于 SNEC(中低分化)、SNTCS、髓系肉瘤和其他病理晚期姑息治疗,其中化疗是髓系肉瘤主要治疗方式。Nitsche 等^[42]回顾分析 44 例 SNTCS 患者,发现手术联合放疗(OS 28 个月),手术联合放疗和化疗(OS 68 个月),手术和化疗(OS 14 个月);放疗和化疗(OS 32 个月),放疗(OS 55 个月),因此 SNTCS 手术联合化放疗是最有效的治疗方案。有文献认为术后超过 15% 的患者出现颈淋巴结复发^[43],因此术后选择性颈淋巴结放疗也应用于 SNTCS 的治疗,以降低淋巴结及远处转移的风险,部分文献主张早期即使用。有报道 6 例接受颈部淋巴结放疗病例均无一例局部复发^[44],进一步验证颈部淋巴结放疗的有效性。Mitchell 等^[13]回顾分析 MD Anderson 肿瘤治疗中心的 28 例 SNEC,认为化疗能明显提高生存时间,但最优综合治疗方案并不确定,此外还指出 SNEC 颈淋巴结转移率较高,颈部选择性放疗应当用于全部患者。有学者分析 14 例 SNEC 后发现手术联合放化疗组生存时间远高于单纯手术或单纯放化疗^[34],此外部分文献建议行颅脑预防性放疗。

3.2 手术、放/化疗联合靶向治疗

靶向治疗用于特定基因突变所致信号和通路异常,较化疗更精准。在少见 SNM 中主要用于 NMC,以手术加放化疗为主,但有研究发现仅 36% 的 NMC 患者对化疗有反应^[45],且有效时间短,很快再次进展,需联合靶向治疗提高生存时间。BET 抑制剂(BET bromodomain inhibitors)和组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor,HDACI)能降低局部乙酰化,抑制肿瘤生长,促进分化^[45],但临床试验中疗效持续一段时间后,患者均进展死亡。Liao

等^[46]发现 BET 抑制剂和 HDACI 存在耐药,与 CD1 和 CD3 表达突变或 RB1 表达有关,其能保护 NMC 细胞免受靶向药物干预,细胞周期调节剂 CDK4/6 抑制剂在试验中表现出与 BET 抑制剂和 HDACI 协同作用^[46],可联合治疗。Wang 等^[33]认为使用 CDK9 抑制剂能降低 NMC 局部高磷酸化,抑制肿瘤生长,疗效尚需观察。此外 Albrecht 等^[47]将盐酸安洛替尼带入 NMC 治疗,能抑制肿瘤血管生成和生长,3 个月后肿瘤体积明显缩小,存活时间远高于平均生存时间。

3.3 手术、放/化疗、靶向治疗联合免疫治疗

免疫治疗能阻断抑制免疫信号^[45],增强对肿瘤的免疫反应,降低免疫逃逸,适用 SNTCS、SNEC 和 NMC 的晚期治疗。免疫治疗主要使用抗 T 淋巴细胞单克隆抗体(ipilimumab)和抗程序性死亡-1(nivolumab)抗体阻断免疫逃逸^[45]。近期发表的一个研究发现其能降低肿瘤的复发,改善总体存活率,并且联合用药能提高疗效,比伊马替尼、舒尼替尼更具前景。

4 问题与展望

现如今,鼻窦鼻腔少见恶性肿瘤研究已进入分子遗传学水平。在 NMC 和 BSNS 中已经发现多种遗传物质的改变,但其对肿瘤组织病理学、治疗反应和预后的影响仍有很多疑问。治疗方面越来越强调综合治疗,但由于 SNM 少见性病理发病率低,大样本研究少见,对于最优综合治疗方案的选择尚有争议。但随着靶向治疗、免疫治疗的发展,肿瘤的治疗效果将会明显提高。

参考文献:

[1] Thompson LDR, Franchi A. New tumor entities in the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: Nasal cavity, paranasal sinuses and skull base[J]. Virchows Archiv, 2018,472(3):315-330.

[2] Andreasen S, Bishop JA, Hellquist H, et al. Biphenotypic sinonasal sarcoma: demographics, clinicopathological characteristics, molecular features, and prognosis of a recently described entity[J]. Virchows Archiv, 2018,473(5):615-626.

[3] Carter CS, East EG, McHugh JB, et al. Biphenotypic Sinonasal Sarcoma: A Review and Update[J]. Arch pathol lab med, 2018, 142(10):1196-1201.

[4] 方微, Christopher A, French, 等. 睾丸核蛋白表达和基因重排在上呼吸道睾丸核蛋白中线瘤中的应用[J]. 中华病理学杂志,

- 2012,41(8):519-524.
- [5] French CA, NUT carcinoma: clinicopathologic features, pathogenesis, and treatment[J]. *Pathol Int*, 2018, 68(11):583-595.
 - [6] Thomas J, Adegboyega P, Iloabachie K, et al. Sinonasal teratocarcinoma with yolk sac elements; a neoplasm of somatic or germ cell origin[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2011, 15(2):135-139.
 - [7] Abdelmeguid AS. Olfactory neuroblastoma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(1):7.
 - [8] Kayakabe M, Takahashi K, Okamiya T, et al. Combined small cell carcinoma of the sinonasal tract associated with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: A case report[J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(4):1253-1256.
 - [9] Budrukhar A, Agarwal JP, Kane S, et al. Management and clinical outcome of sinonasal teratocarcinoma: single institution experience[J]. *J Laryngol Otol*, 2010, 124(7):739-743.
 - [10] Elia CJ, Cabanne M, Piao Z, et al. A rare case of intracranial teratocarcinoma: Case report and review of literature[J]. *Surg Neurol Int*, 2018, 9(9):167-170.
 - [11] 钱国红, 赏金标, 王可敬, 等. 鼻腔鼻窦神经内分泌癌 11 例诊疗分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(12):1033-1035.
 - [12] 曾甜, 李建军. 鼻腔鼻窦神经内分泌癌 14 例临床分析及文献回顾[J]. *医学临床研究*, 2017, 34(11):2120-2123.
 - [13] Mitchell EH, Diaz A, Yilmaz T, et al. Multimodality treatment for sinonasal neuroendocrine carcinoma[J]. *Head Neck*, 2012, 34(10):1372-1376.
 - [14] Lewis JT, Oliveira AM, Nascimento AG, et al. Low-grade sinonasal sarcoma with neural and myogenic features: a clinicopathologic analysis of 28 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(4):517-525.
 - [15] 赵明, 刘绮颖, 赵丹琿, 等. 双表型鼻腔鼻窦肉瘤临床病理和分子遗传学特征分析[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(12):841-846.
 - [16] Huang SC, Ghossein RA, Bishop JA, et al. Novel PAX3-NCOA1 fusions in biphenotypic sinonasal sarcoma with focal rhabdomyoblastic differentiation[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(1):51-59.
 - [17] Jo VY, Mario-Enríquez Adrián, Fletcher CDM, et al. Expression of PAX3 distinguishes biphenotypic sinonasal sarcoma from histologic mimics[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(10):1275-1285.
 - [18] Wachtel M, Schäfer BW. Unpeaceful roles of mutant PAX proteins in cancer[J]. *Sem Cell Dev Biol*, 2015, 44:126-134.
 - [19] Fritchie KJ, Jin L, Wang X, et al. Fusion gene profile of biphenotypic sinonasal sarcoma: an analysis of 44 cases[J]. *Histopathology*, 2016, 69(6):930-936.
 - [20] Wong WJ, Lauria A, Hornick JL, et al. Alternate PAX3-FOXO1 oncogenic fusion in biphenotypic sinonasal sarcoma[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2016, 55(1):25-29.
 - [21] Heffner DK, Hyams VJ. Teratocarcinoma (malignant teratoma) of the nasal cavity and paranasal sinuses: A clinicopathologic study of 20 cases[J]. *Cancer*, 1984, 53(10):2140-2154.
 - [22] Pai SA, Naresh KN, Masih K, et al. Teratocarcinoma of the paranasal sinuses: a clinicopathologic and immunohistochemical study[J]. *Human Pathology*, 1998, 29(7):718-722.
 - [23] Chao KK, Eng TY, Barnes J, et al. Sinonasal teratocarcinoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2004, 27(1):29-32.
 - [24] Oka K, Kanayama R, Fukunaga M, et al. Nasal teratocarcinoma-a case report[J]. *Path Res Pract*, 2007, 203(7):549-553.
 - [25] 钱斌, 吴力源, 邹新农, 等. 鼻腔鼻窦畸胎瘤肉瘤二例[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(10):863-864.
 - [26] Weinberg B, Newell K, Wang F. A case of a beta-human chorionic gonadotropin secreting sinonasal teratocarcinoma[J]. *J Neurol Surg Rep*, 2014, 75(1):103-107.
 - [27] Vranic S, Caughron SK, Djuricic S, et al. Hamar-tomas, teratomas and terato carcinomas of the head and neck: report of 3 new cases with clinico-pathologic correlation, cytogenetic analysis, and review of the literature[J]. *BMC Ear Nose Throat Disord*, 2008, 8:8.
 - [28] Iwai N, Zhou Z, Roop DR, et al. Horizontal basal cells are multipotent progenitors in normal and injured adult olfactory epithelium[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(5):1298-1306.
 - [29] Birkeland AC, Burgin SJ, Yanik M, et al. Pathogenetic analysis of sinonasal teratocarcinomas reveal actionable β -catenin overexpression and a β -catenin mutation[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2017, 78(04):346-352.
 - [30] 孙诗昀, 丁莹莹. 鼻窦中线癌一例[J]. *放射学实践*, 2019, 34(6):709-710.
 - [31] 杨丽, 杨守京. 鼻腔睾丸核蛋白中线瘤累及眼眶一例[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(12):912-913.
 - [32] Stevens TM, Morlote D, Xiu J, et al. NUTM1-rearranged neoplasia: a multi-institution experience yields novel fusion partners and expands the histologic spectrum[J]. *Mod pathol*, 2019, 32(6):764-773.
 - [33] Wang R, Cao XJ, Kulej K, et al. Uncovering BRD4 hyperphosphorylation associated with cellular transformation in NUT midline carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(27):E5352-E5361.
 - [34] Alekseyenko AA, Walsh EM, Wang X, et al. The oncogenic BRD4-NUT chromatin regulator drives aberrant transcription within large topological domains[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(14):1507-1523.
 - [35] French CA, Rahman S, Walsh EM, et al. NSD3-NUT fusion oncoprotein in NUT midline carcinoma: implications for a novel oncogenic mechanism[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(8):928-941.
 - [36] Weinreb I, Perez-Ordóñez B. Non-small cell neuroendocrine carcinoma of the sinonasal tract and nasopharynx. Report of 2 cases and review of the literature[J]. *Head Neck Pathol*, 2007, 1(1):21-26.
 - [37] Jo VY, Krane JF, Pantanowitz L, et al. HPV-associated neuroendocrine carcinomas of the head and neck in FNA biopsies: Clinicopathologic features of a rare entity[J]. *Cancer cytopathol*, 2019, 127(1):26-34.

[38] Franchi A, Rocchetta D, Palomba A, et al. Primary combined neuroendocrine and squamous cell carcinoma of the maxillary sinus; report of a case with immunohistochemical and molecular characterization[J]. Head Neck Pathol, 2015,9(1):107-113.

[39] Jain R, Gramigna V, Sanchez-Marull R, et al. Composite intestinal-type adenocarcinoma and small cell carcinoma of sinonasal tract[J]. J Clin Pathol, 2009,62(7):634-637.

[40] 税春燕,李超,孙荣昊,等. 鼻腔、鼻窦恶性肿瘤治疗进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(11):866-869.

[41] 刘志萍. 鼻腔副鼻窦恶性肿瘤临床疗效及治疗模式应用价值的分析[D]. 北京:北京协和医学院, 2016.

[42] Nitsche M,Hermann RM,Christiansen H, et al. Rationale for individualized therapy in sinonasal teratocarcinosarcoma (SNTC): case report[J]. Onkologie, 2005,28(12):653-656.

[43] Agrawal N, Chintagumpala M, Hicks J, et al. Sinonasal teratocarcinosarcoma in an adolescent male[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2012, 34(7):e304-e307.

[44] Prasad KC,Pai RR, Padmanabhan K, et al. Teratocarcinosarcoma of the nose, paranasal sinuses and nasopharynx[J]. J Laryngol Otol, 2003,117(4):321-324.

[45] Ding T, Wang Y, Zhao T, et al. NUT midline carcinoma in the right orbit; a case report[J]. Cancer Biol Ther, 2019,20(8):1091-1096.

[46] Liao S,Maertens O, Cichowski K, et al. Genetic modifiers of the BRD4-NUT dependency of NUT midline carcinoma uncovers a synergism between BETis and CDK4/6is[J]. Genes Dev, 2018,32(9):1188-1200.

[47] Albrecht T, Harms A, Roessler S, et al. NUT carcinoma in a nutshell: A diagnosis to be considered more frequently[J]. Pathol Res Pract, 2019,215(6):152347.

(收稿日期:2019-11-07)

本文引用格式:李锦荣,夏立军,李梦婷. 鼻腔鼻窦少见恶性肿瘤的组织病理学和综合性治疗研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2020,26(4):456-461. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202004023

Cite this article as:LI Jinrong, XIA Lijun, LI Mengting. Advances in histopathology and comprehensive treatment of rare malignant tumors in paranasal sinuses[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2020, 26(4):456-461. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202004023