

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322298

· 论 著 ·

鼻腔鼻窦低级别非肠型腺癌4例报道及文献复习

李玲玲,姜彦,葛瑞峰,宋瑞峰,曹君扬,于龙刚,李永星,袁玥,陈敏  
(青岛大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科,山东 青岛 266003)

**摘 要:** **目的** 探讨鼻腔鼻窦低级别非肠型腺癌的临床特点及治疗方式。**方法** 收集分析2013—2022年于青岛大学附属医院确诊的4例鼻腔鼻窦低级别非肠型腺癌患者的临床、影像学、病理学及随访预后资料。**结果** 4例患者中,男1例,女3例,发病年龄33~70岁。2例查体发现右侧鼻腔肿物,1例右侧鼻塞、流涕1年余,1例左侧面部疼痛4月余。3例患者行手术治疗,1例术后接受放疗。免疫组化结果:CK7阳性表达,CK20、CDX2和villin均阴性。3例手术患者随访至今,均无复发及转移。1例未行治疗,因并发中耳癌去世。**结论** 鼻腔鼻窦低级别非肠型腺癌临床罕见,发病隐匿,确诊需根据病理诊断,手术治疗有效。

**关 键 词:**低级别非肠型腺癌;鼻腔鼻窦;腺癌;CK7

中图分类号:R739.62

Sinonasal low-grade non-intestinal-type adenocarcinoma:  
Report of 4 cases with literature review

LI Lingling, JIANG Yan, GE Ruifeng, SONG Ruifeng, CAO Junyang,  
YU Longgang, LI Yongxing, YUAN Yue, CHEN Min

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**Abstract:** **Objective** To discuss the clinical features and treatment of sinonasal low-grade non-intestinal-type adenocarcinoma (LG non-ITAC). **Methods** Clinical, imaging, pathological and prognostic data of 4 sinonasal LG non-ITAC patients, who were hospitalized in the Affiliated Hospital of Qingdao University from 2013 to 2022, were retrospectively analyzed. **Results** The 4 patients included one male and 3 females with onset age of 33 to 70 years old. A right nasal mass was found in 2 cases, one had right nasal congestion and runny nose for more than 1 year, and one case had left facial pain for more than 4 months. Three patients underwent surgical treatment with postoperative radiotherapy in one of them. Immunohistochemistry revealed that CK7 was positively expressed, CK20, CDX2 and villin were negative. All the three patients had neither recurrence nor metastasis. The one patient without treatment died of complicated middle ear malignancy. **Conclusions** Sinonasal LG non-ITAC is rare in clinic. With insidious onset, its definite diagnosis depends upon histopathological examination, and surgical treatment is effective.

**Keywords:** Non-intestinal-type adenocarcinoma; Sinonasal; Adenocarcinoma; CK7

鼻腔鼻窦腺癌根据来源和特征分为肠型腺癌及非肠型腺癌<sup>[1]</sup>,二者均有低级别和高级别病变,肠型腺癌约占80%,而非肠型腺癌临床少见,其中低级别非肠型腺癌更为罕见<sup>[2-5]</sup>。本文收集了4例鼻腔鼻窦低级别非肠型腺癌患者的临床资料,结合文献探讨该病的临床特点和治疗方式,为临床工作提供借鉴。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集2013—2022年由青岛大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科诊治的4例鼻腔鼻窦低级别非肠型腺

第一作者简介:李玲玲,女,硕士,主治医师。  
通信作者:陈敏,Email:18661801071@126.com

癌患者的临床资料,包括临床表现、病理学、免疫指标及预后情况等。

4 例患者,男 1 例,女 3 例;年龄 33 ~ 70 岁,平均年龄 56.75 岁。2 例因查体发现右侧鼻腔肿物,1 例右侧鼻塞、流涕 1 年余,1 例左侧面部疼痛 4 月余。2 例查体见右侧鼻腔肿物;1 例查体见鼻部呈术后改变,双侧中鼻道未见肿物;1 例查体见右侧下鼻甲后端及右侧鼻咽部见菜花样肿物,表面见污秽伪膜及分泌物。1 例既往体健,3 例有高血压病史,1 例既往有鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤手术病史 2 年。具体见表 1。

4 例患者均行鼻腔鼻窦影像学检查,提示肿瘤侵犯范围,大小各不相同。1 例鼻窦 CT 和 MR 提示肿瘤局限于单侧鼻腔,大小约为 2 cm × 4 cm × 3 cm;1 例病变位于右侧鼻腔和上颌窦;1 例病变位于左侧上颌窦内;1 例累及右侧下鼻甲。

1.2 治疗方法

3 例患者行手术治疗,2 例肿瘤较小者采用经鼻内镜鼻腔鼻窦肿瘤切除术;1 例患者因既往有鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤手术病史 2 年,行全麻下左侧上颌骨切除手术;1 例患者因并发中耳恶性肿瘤放弃手术治疗。其中 1 例患者行术后放疗。

2 结果

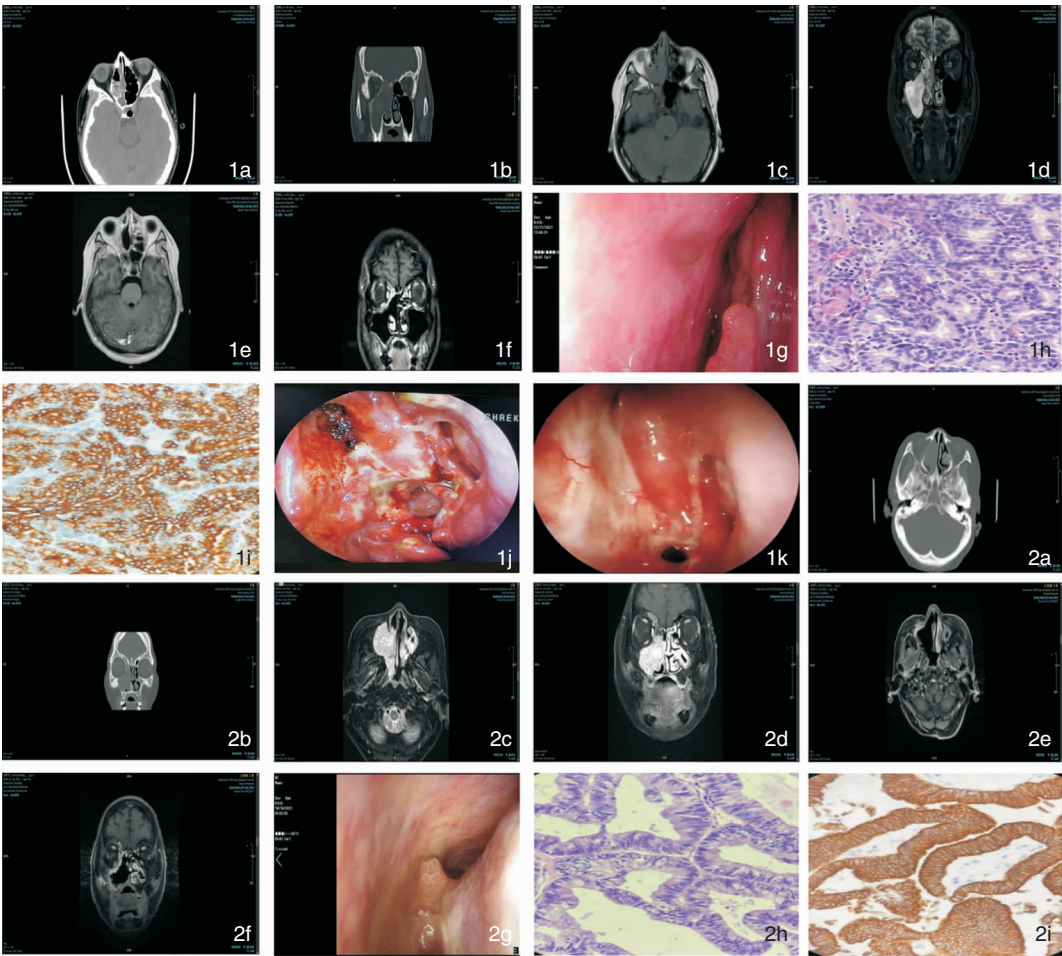
4 例患者术后病理均提示为低级别非肠型腺癌,2 例患者免疫组化结果:CK7 阳性,Ki-67 增殖指数分别为 10% 和 20%。3 例患者手术顺利,术后无并发症出现,1 例术后放疗患者无并发症出现。4 例均密切随访,时间为 6 个月至 9 年,平均随访时间为 33 个月。1 例(病例 4)因中耳恶性肿瘤去世(具体不详)。其他 3 例均未有复发,均未出现远处转移。病例 1 及病例 2 术前及术后图片资料见图 1、2。

3 讨论

鼻腔鼻窦低级别非肠型腺癌来源于非小涎腺,无肠型腺癌特征。肿瘤起源尚不明确,多数学者认为该肿瘤起源于鼻腔鼻窦的表面上皮或黏膜下腺体,低级别非肠型腺癌最常累及鼻腔,其次为筛窦、上颌窦<sup>[4]</sup>。本文的 4 例患者中 2 例原发于鼻腔,2 例源于上颌窦。据 Stelow 等<sup>[6]</sup>报道 64% 的病变出现在鼻腔,通常在中鼻甲,20% 出现在筛窦。Bhaijee 等<sup>[5]</sup>报道 1 例患者肿瘤来源于鼻腔。Bignami 等<sup>[7]</sup>报道 13 例

表 1 4 例低级别非肠型腺癌患者临床资料

临床因素	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4
年龄(岁)	33	70	59	65
性别	男	女	女	女
基础疾病	无	高血压、冠心病、骨结核	高血压、糖尿病、银屑病,鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤手术史 2 年	高血压
临床表现	查体发现右侧鼻腔肿物	右侧鼻腔肿物	鼻腔术后改变,未见肿物	检查发现右侧下鼻甲后端菜花样肿物
术前 CT	右侧鼻腔软组织密度并鼻窦炎,鼻息肉	右侧鼻腔、右侧上颌窦软组织影填充	鼻窦术后改变,左侧上颌窦内软组织密度影	右侧下鼻甲下鼻甲后端软组织增厚
术前 MRI	右侧鼻腔见结节灶等 T1 长 T2 信号影,DWI 信号不高,边界清楚	右侧鼻腔、右侧上颌窦内见不规则长 T1 稍长 T2 信号影,增强扫描可见不均匀明显强化	左侧上颌骨、上中下鼻甲、部分筛窦缺如。相应左侧上颌窦区域见不规则片状稍短 T1 强化信号影,边界不清。左侧颧弓颧突部髓腔见斑片状短 T1 明显强化信号影	右侧鼻腔后端见等 T1 稍长 T2 信号影,边界不清
原发部位	嗅裂鼻中隔面	右侧上颌窦	左侧上颌窦	右侧下鼻甲
治疗方案	手术 + 放疗	手术	手术	放弃治疗
随诊时间	8 个月	10 个月	9 年	6 个月
随访结果	无复发,无转移	无复发,无转移	无复发,无转移	死亡
病理	低级别非肠型腺癌(T1N0M0)	低级别非肠型腺癌(T1N0M0)	低级别非肠型腺癌(T1N0M0)	低级别非肠型腺癌(T1N0M0)
免疫学阳性指标	SI00,CK7,CKpan,EMA	CK7,CKpan	未做	未做
免疫学阴性指标	CK20,P63,Calponin	CK20,CDX-2,Villin,SATB2,SI00,SOX10	未做	未做
Ki-67 增值指数	20%	10%	未做	未做



**图1** 病例1的术前及术后资料 1a、b:术前CT检查;1c、d:术前MR检查示病变局限在右侧鼻腔内,根基于嗅裂鼻中隔面;1e、f:术后随访半年MRI检查;1g:术前电子喉镜下肿物图像;1h:显示腺体呈乳头状、管状、微乳头状及筛状排列,腺体间“背靠背”排列 (HE ×400);1i:免疫组化CK7(+) (×400);1j:术后1.5个月内镜下术腔图像;1k:术后8个月放疗后内镜下术腔图像 **图2** 病例2的术前及术后资料 2a、b:术前CT检查;2c、d:术前MR检查,病变范围为右侧上颌窦,累及鼻腔外侧壁、上颌窦各壁及眶纸板;2e、f:术后随访半年MR检查;2g:术前电子喉镜下肿物图像;2h:显示腺体呈乳头状、管状、微乳头状及筛状排列,腺体间“背靠背”排列 (HE ×400);2i:免疫组化CK7(+) (×400)

肿瘤9例起源于筛窦,4例来自鼻腔。Tachino等<sup>[8]</sup>报道的1例患者来自筛窦。Soon等<sup>[9]</sup>的病例来源于鼻中隔。翟性友等<sup>[10]</sup>报道的病例来源于鼻腔、鼻泪管。

肠型腺癌可能与长期吸烟或接触木屑、皮革、粉尘等工作环境有关,而对非肠型腺癌的易感因素并无明确报道<sup>[11-12]</sup>。本文所研究的1例患者(病例1)从事制衣工作,考虑该病诱发因素也可能与刺激性工作环境相关。本文研究的病例中男性1例,女性3例,年龄为33~70岁,文献中该病的报道多为个案,性别和年龄差异有待进一步研究。

低级别非肠型腺癌临床较少见,发病隐匿,患者通常以鼻塞、流涕为主诉。Bhaijee等<sup>[15]</sup>报道的1例患者表现为单侧鼻塞、出血。Yue等<sup>[13]</sup>报道的17例

患者中12例表现为单侧鼻塞,3例为鼻塞伴出血,1例仅表现为出血,1例表现为鼻部疼痛。Tachino等<sup>[8]</sup>报道的1例患者表现为鼻塞、出血、眶周疼痛。我们的患者中2例查体发现右侧鼻腔肿物,1例表现为鼻塞、流涕,1例以面部疼痛4月余就诊,与文献报道一致。

鼻腔鼻窦恶性肿瘤在影像学缺乏特异性影像学表现,CT多表现为形态不规则、分界不清、密度不均的软组织肿块影,周围骨质常有破坏,常侵犯腔外的软组织;增强扫描呈中度-明显强化,部分强化不均。MRI多表现为T1WI呈稍低或低信号,T2WI呈稍高信号,部分信号不均匀,增强后呈不均匀明显强化。鼻腔鼻窦鳞状细胞癌以局部骨质及软组织侵袭破坏为主,以上颌窦多见;腺癌以沿着黏膜下广泛侵

犯为主,局部骨组织破坏较轻,沿骨缝钻孔倾向,少数可沿着神经侵犯,周围骨质破坏不明显,腺癌内局部骨质增生表现,以筛窦及鼻腔外侧壁多见<sup>[14-17]</sup>。上述 4 例鼻腔鼻窦低级别非肠型腺癌患者在影像学上少有骨质破坏,以黏膜或黏膜下腺体侵犯为主,符合腺癌的影像学特征。

大多数低级别非肠型腺癌显微镜下是由一排立方或柱状细胞形成的小腺体组成,“背靠背”排列,少有间质浸润,无显著异型性和大量核分裂象,核仁不明显,无明显肿瘤性坏死,多为浆液性腺体,无肠源性腺体分化特征,偶尔可见囊性病变,伴不规则大的腺间隙。新版 WHO (2017)<sup>[1]</sup>头颈部肿瘤分类中,低级别非肠型腺癌多了一种新的形态,即少数病例组织学上与转移性肾细胞癌非常相似,被命名为鼻腔鼻窦肾细胞样腺癌,该亚型由形态一致、胞质透亮的立方或柱状上皮组成,为其独特的组织学特点。低级别非肠型腺癌免疫表型为 CK7 和 SOX10 阳性,CK20、CDX2、villin 均阴性<sup>[18-19]</sup>。本研究的 4 例患者病理组织形态符合该病诊断,2 例患者 CK7 阳性表达,而 CK20、CDX2 和 villin 均阴性表达。Andreasen 等<sup>[20]</sup>研究发现低级别非肠型腺癌组织中 CK7、DOG1、GCDFP-15、SOX10b 均阳性表达,并描述了以 *ETV6* 基因重排为特征的 3 例患者。Yue 等<sup>[13]</sup>研究 17 例低级别非肠型腺癌患者,发现 SOX10 (15/17)、S100 蛋白 (8/17) 和 CK7 (17/17) 呈阳性表达,17 例患者中未发现 *ETV6* 基因重排。*P16* 是一种抑癌基因,可抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 4A, Tachino 等<sup>[8]</sup>报道 1 例 *P16* 阳性表达的病例。Soon 等<sup>[9]</sup>报道 1 例患者 CK7、DOG1、SOX10、S100 表达均阳性,CK20、P63 阴性,并首次发现 *SYN2-PPARG* 基因融合。

该病诊断时需要与以下疾病鉴别:①呼吸道上皮腺癌样错构瘤:临床表现无特异性,确诊需依据病理学,显微镜下肿瘤内衬复层纤毛上皮腺体的增生,小叶结构明显,腺体无背靠背现象,细胞无异型,被间质纤维分隔,间质玻璃样变,嗜酸性基底膜包绕腺体。②涎腺型低级别恶性肿瘤或良性肿瘤:如多形性腺瘤:病理学特点为边界清楚,形态多样,有典型的软骨及黏液样背景。③黏液表皮样癌:表皮样细胞、中间细胞和黏液细胞等不同比例混合组成,CK5/6 主要在基底区域强阳性表达,CK7 表达分布随意。低级别非肠型腺癌癌细胞 CK7 弥漫强阳性,CK5/6 不表达,可鉴别。④多形性低级别腺癌:起源于鼻咽部黏膜下小涎腺,免疫标记物 CD117、GFAP、

P63 在涎腺型肿瘤常阳性,辅助鉴别。⑤肠型腺癌:该肿瘤也存在低级别和高级别之分,高级别肠型腺癌,有大量病理性核分裂象、显著的异型性和肿瘤性坏死。低级别肠型腺癌,局部侵袭性生长,进展迅速,易于局部复发,远处转移少见,免疫组化表现为 CK20、CDX2、villin 均阳性,CK7 和 SOX10 阴性,低级别非肠型腺癌与之相反<sup>[18-21]</sup>。

因为生物学行为的差异,特别是随访预后不同,鼻腔鼻窦非肠型腺癌的低级别和高级别类别的确定尤其重要。低级别常表现为鼻塞,很少出血和疼痛,而高级别常表现为鼻塞、出血、疼痛、畸形和坏死。低级别病变为膨胀性实性肿块,高级别病变呈侵袭性生长,可累及骨组织及周围结构如眼眶。肉眼病理低级别表现为红色息肉样肿物,质韧,高级别表现为灰红肿块,易出血。低级别显微镜下表现为分化良好的乳头和/或腺腔,由单层一致的黏液立方至柱状细胞围成,胞质嗜酸,核位于基底部,核分裂象少见,无坏死;细胞排列呈乳头状、腺状、背靠背等结构,少有间质浸润。高级别者罕见,显示多样性,多呈实性,腺腔结构较少,偶见黏液细胞,核分裂象少见,且伴有坏死、浸润和骨的破坏。5 年生存率超过 80%,生物学行为呈惰性,具有局部复发的可能,罕见淋巴结及远处转移;高级别肿瘤的预后较差,3 年生存率约为 20%,局部复发率较高,并有可能发生远处转移<sup>[22]</sup>。

目前鼻腔鼻窦低级别非肠型腺癌的治疗尚无标准化的诊疗指南,主要方法是采取完整手术,术后可加放射治疗,偶有患者需接受化学治疗。本文 2 例患者均于鼻内镜下完整切除肿瘤,其中术后放疗者 1 例,随访至今目前均未见复发及转移征象。随着鼻内镜技术的进步,内镜联合低温等离子在鼻颅底肿瘤中的应用越来越广泛,对于部分鼻颅底肿瘤可达到有效及完整切除,且创伤小<sup>[23]</sup>。Tachino 等<sup>[8]</sup>报道 1 例日本患者应用顺铂联合放疗治疗,随访 7 年无复发。

鼻腔鼻窦低级别非肠型腺癌临床罕见,其症状、体征及影像学检查均无诊断性的特异表现,目前的诊断主要依靠病理的排除性诊断及免疫组化检查,手术治疗有效。其完善的术前影像学评估,明确的病理诊断及分级,规范有效的治疗方案,以及后期的随访观察,仍然需要继续探索研究。

#### 参考文献:

[1] 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.

[2] Luna MA. Sinonasal tubulopapillary low-grade adenocarcinoma: a specific diagnosis or just another seromucous adenocarcinoma? [J]. Adv Anat Pathol, 2005, 12(3): 109-115.

[3] Blumberg JM, Escobar-Stein J, Vining EM, et al. Low-grade, nonintestinal nonsalivary sinonasal adenocarcinoma associated with an exophytic schneiderian papilloma: a case report [J]. Int J Surg Pathol, 2015, 23(8): 662-666.

[4] Skalova A, Cardesa A, Leivo I, et al. Sinonasal tubulopapillary low-grade adenocarcinoma. Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural features of poorly recognised entity [J]. Virchows Arch, 2003, 443(2): 152-158.

[5] Bhajee F, Carron J, Bell D. Low-grade nonintestinal sinonasal adenocarcinoma: a diagnosis of exclusion [J]. Ann Diag Pathol, 2011, 15(3): 181-184.

[6] Stelow EB, Brandwein-Gensler M, Franchi A, et al. Nonintestinal-type adenocarcinoma [A]//El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours[M]. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017: 24-26.

[7] 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-e929.

[8] Tachino H, Takakura H, Shojaku H, et al. Case report: response to intra-arterial cisplatin and concurrent radiotherapy followed by salvage surgery in a patient with advanced primary sinonasal low-grade non-intestinal adenocarcinoma [J]. Front Surg, 2020, 7: 599392.

[9] Soon GST, Chang KTE, Kuick CH, et al. A case of nasal low-grade non-intestinal-type adenocarcinoma with aberrant CDX2 expression and a novel SYN2-PPARG gene fusion in a 13-year-old girl [J]. Virchows Arch, 2019, 474(5): 619-623.

[10] 翟性友, 陈立伟, 韩明昱, 等. 鼻内镜下切除鼻腔非肠型腺癌一例 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(12): 946-947.

[11] 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.

[12] 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.

[13] Yue C, Piao Y, Bai Y, et al. Sinonasal low-grade non-intestinal-type adenocarcinoma: A retrospective analysis and literature review [J]. Ann Diagn Pathol, 2021, 52: 151709.

[14] 陈晓丽, 鲜军舫. 鼻腔鼻窦肿瘤和肿瘤样病变的影像学分析思路 [J]. 中华放射学杂志, 2022, 56(7): 826-830.

[15] 杨威, 王震, 熊小化, 等. 鼻腔鼻窦恶性肿瘤 CT、MRI 影像学征象及鉴别诊断 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(2): 30-31, 35.

[16] 刘金兰, 李杰恩, 陈颺友. 鼻部多形性腺瘤的 CT 表现 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(6): 552-556.

[17] 陈瑞楠, 郑汉朋, 许崇永, 等. 鼻腔鼻窦腺样囊性癌 CT 和 MRI 诊断 [J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(2): 214-217.

[18] 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.

[19] 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.

[20] Andreassen S, Skólová A, Agaimy A, et al. ETV6 gene rearrangements characterize a morphologically distinct subset of sinonasal low-grade non-intestinal-type adenocarcinoma [J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(11): 1552-1560.

[21] 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.

[22] Heffner DK, Hyams VJ, Hauck KW, et al. Low-grade adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses [J]. Cancer, 1982, 50(2): 312-322.

[23] 于龙刚, 王琳, 赵丽娟, 等. 内镜在颞下窝良性肿瘤切除术中的应用 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(2): 87-93.

(收稿日期: 2022-07-04)

**本文引用格式:**李玲玲, 姜彦, 葛瑞锋, 等. 鼻腔鼻窦低级别非肠型腺癌 4 例报道及文献复习 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(5): 55-59. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202322298

**Cite this article as:**LI Lingling, JIANG Yan, GE Ruifeng, et al. Sinonasal low-grade non-intestinal-type adenocarcinoma: Report of 4 cases with literature review [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2023, 29(5): 55-59. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202322298