

# 鼻腔鼻窦未分化癌 1 例报道及文献复习

A Case Report of Sinonasal Undifferentiated Carcinoma and Review of the Literature

LIN Jing-ye, XU Bin, SONG Qi-bin

林金叶, 许斌, 宋启斌

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

主题词: 鼻腔鼻窦恶性肿瘤; 未分化癌; 综合治疗

中图分类号: R739.62 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2017)08-0735-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.08.B020

鼻腔鼻窦未分化癌 (sinonasal undifferentiated carcinoma, SNUC), 起源于后鼻孔外胚层上皮细胞, 是一种十分罕见、发生于鼻腔或鼻窦的肿瘤。1986年由 Frierson 等<sup>[1]</sup>首次报道, 其中位生存期 (median survival time, MST) 仅 4 个月。SNUC 有其特有的组织学特异性, 不同于如嗅神经母细胞瘤等其他鼻腔和鼻窦神经内分泌肿瘤, 可根据镜下所见及免疫组化判断<sup>[2]</sup>。尽管研究者尝试联合了放疗、化疗及靶向治疗, 该疾病的预后依然很差。

## 1 患者资料

患者 28 岁, 女性, 2015 年 7 月因“头痛 1 月”至当地医院就诊, 行颅脑 MRI 提示: 左侧鼻腔、后鼻孔、筛窦及蝶窦占位, 部分突入左侧眼眶; 8 月 4 日穿刺活检结果提示: (左鼻腔) 非角化性癌, 未予特殊治疗。

2015 年 8 月来我院就诊。入院鼻咽部 MRI 平扫+增强 (Figure 1a) 提示: 考虑肿瘤性病变伴左侧额窦、眼眶、脑膜侵犯; 双侧颌下见肿大淋巴结。CT 胸及全腹平扫+增强 (Figure 2a) 未见明显异常。初步诊断为: (左鼻腔) 非角化性癌。排除化疗禁忌后行 GP 方案 (吉西他滨  $1\text{g}/\text{m}^2, \text{d}_1, \text{d}_8$  + 奈达铂  $80\text{mg}/\text{m}^2, \text{d}_1$ ) 化疗 1 周期, 同时联合使用重组人血管内皮抑素注射液 ( $15\text{mg}/\text{d}, \text{d}_{1-14}$ )。化疗期间患者鼻塞、头痛症状一

度改善; 化疗间歇期患者症状再次加重, 并出现左眼球凸出及视力下降, 考虑疾病快速进展, 再次复查鼻咽部 MRI (Figure 1b) 提示病变较前明显增大。

经多学科治疗团队 (multidisciplinary team, MDT) 会诊后给出意见: 患者局部病变范围大、侵犯周围组织, 暂不适宜手术, 改行 TP 方案 (紫杉醇脂质体  $135\text{mg}/\text{m}^2, \text{d}_1$  + 奈达铂,  $80\text{mg}/\text{m}^2, \text{d}_1$ ) 化疗, 辅以尼妥单抗 ( $200\text{mg}$ ) 治疗。化疗后患者鼻塞同前, 左眼球凸出较前加重, 提示肿瘤迅速进展。

会诊外院病理切片并行免疫组化检测后提示: 鼻腔鼻窦未分化癌 (Figure 3)。免疫组化: EMA(+),

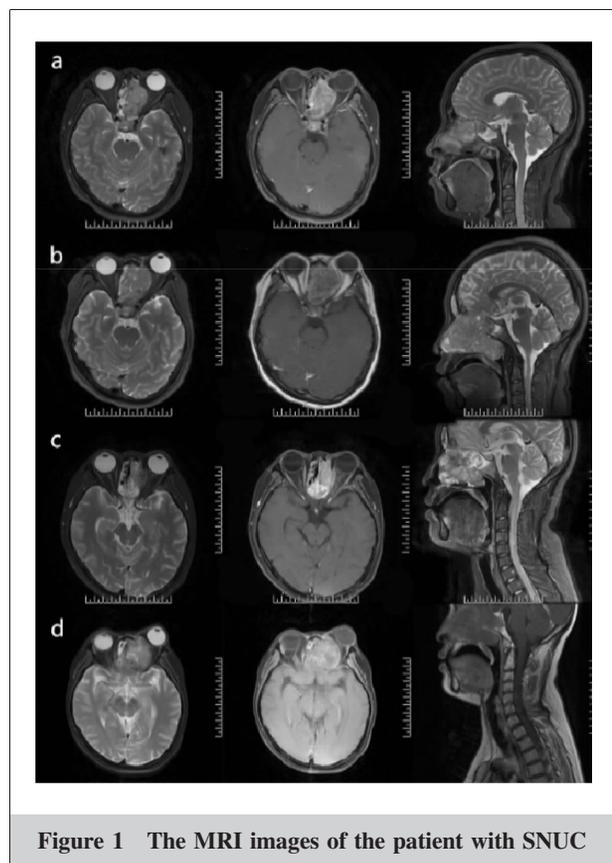


Figure 1 The MRI images of the patient with SNUC

通讯作者: 宋启斌, 主任, 主任医师, 博士; 武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北省武汉市武昌区张之洞路 99 号 (430060); E-mail: qibinsong@163.com

收稿日期: 2016-06-19; 修回日期: 2016-12-25

CK19(+),CK8(+),PCK(+),Ki67LI 约 60%, 余抗体(CK5/6,P63,P53,CgA,Syn,LCA,CD3,CD20)均为(-)。9月21日起行调强放疗(intensity modulated radiation therapy,IMRT)辅以同步化疗,放疗计划暂定:GTV1 筛窦、鼻腔、鼻咽 36Gy/2.4Gy,15f; CTV1 筛窦、鼻腔、鼻咽、淋巴引流区 30Gy/2Gy,15f;同步化疗:紫杉醇脂质体 60mg+顺铂 40mg+尼妥珠单抗 200mg,每周 1 次,治疗结束后复查鼻咽及颈部 MRI 提示病灶明显缩小(Figure 1c),再次定位后追加局部缩野推量,计划为:GTV1 筛窦、鼻腔、鼻咽 35.2Gy/2.2Gy,16f;CTV1 筛窦、鼻腔、鼻咽 28.8Gy/1.8Gy,16f。

放疗结束后复查 PET/CT 提示:(1)左侧鼻腔、筛窦软组织肿块,部分放射摄取增高(SUVmax3.2);(2)双侧颌下(SUVmax1.9)、左肺门淋巴结放射性摄取增高(SUVmax2.9);(3)双肺上叶胸膜下结节可能,考虑转移(SUVmax2.0)。给予左鼻腔肿瘤病灶中心高代谢处加量 6Gy/3Gy,2f。同时复查 CT 胸部平扫(Figure 2b),提示:双肺多发结节,考虑转移;左侧少量胸腔积液。鉴于既往化疗方案对疾病控制效果差,再次 MDT 会诊后于 12 月 4 日更换 EP 方案(依托泊苷 100mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1-3</sub>+洛铂 30mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1</sub>)联合尼妥珠单抗 400mg/周,化疗 2 个周期。患者化疗期间出现咳嗽不适,复查 CT 胸部平扫(Figure 2c)提示:双肺结节较前明显增多增大,左侧胸腔积液较前明显。

治疗结束 1 周后,患者因鼻塞加重,左眼、咽喉疼痛,咳嗽咳痰再次入院。复查胸部 CT(Figure 2d)提示:双肺结节较前明显增多增大,左侧胸腔积液明显。复查鼻咽部 MRI(Figure 1d)提示病情明显进展。传统放化疗及尼妥珠单抗靶向治疗疗效较差,行基因检测结果提示:EGFR 野生型;VEGFR、EGFR 表达正常。遂行多西他赛(60mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1</sub>)+卡培他滨(1000mg/m<sup>2</sup>,口服,d<sub>1-4</sub>,bid)方案化疗 1 周期。化疗结

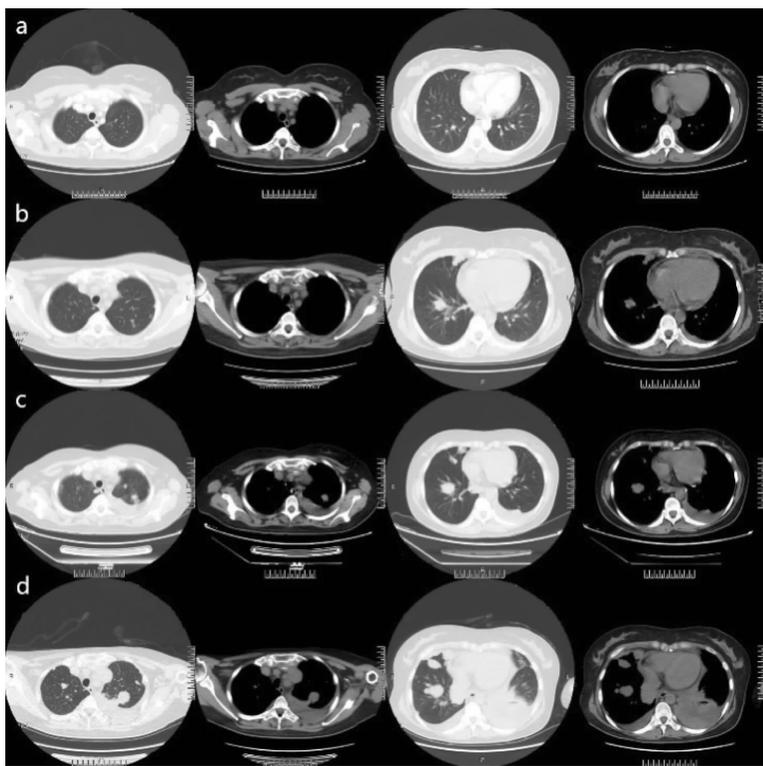


Figure 2 The chest CT images of the patient with SNUC

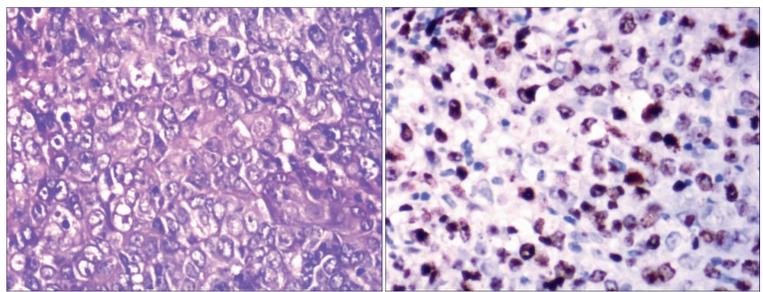


Figure 3 The pathological images of the SNUC

束后患者双侧胸膜腔出现大量血性胸水,鼻塞、眼凸症状无缓解并较前加重。终因病情进展合并肺部感染、贫血、化疗后骨髓抑制死亡。

## 2 讨论及文献复习

SNUC 是一种罕见的鼻腔鼻窦肿瘤,始发症状多为鼻塞、流鼻血、头痛、复视等,侵袭性高,易发生转移(肺、骨、脑、肝和颈部淋巴结转移)。组织学特征为:镜下见瘤细胞呈巢状、小叶状、小梁状、片状排列;核大、畸形,核仁明显,分裂相多;常见淋巴管、血

**Table 1 Summary of previously published studies on SNUC treatment**

| Author                                 | N   | Study design  | Treatment  |
|--|-----|---------------|--|
| Frierson et al <sup>[1]</sup> , 1986   | 8   | Retrospective | RT ± surgery, RT ± CT  |
| Jeng et al <sup>[4]</sup> , 2002       | 36  | Retrospective | RT (n=23), surgery (n=17), CT (n=9)  |
| Musy et al <sup>[5]</sup> , 2002       | 15  | Retrospective | Neoadjuvant CRT (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine) + surgery, or RT±CT |
| Rischin et al <sup>[6]</sup> , 2004    | 10  | Retrospective | ICT (n=7), surgery and RT (n=2), RT (n=1)  |
| Tanzler et al <sup>[7]</sup> , 2008    | 15  | Retrospective | Surgery and RT (n=9), RT alone (n=5), surgery alone (n=1)                        |
| Reiersen et al <sup>[8]</sup> , 2012   | 167 | Meta-analysis | Surgery, CT, and RT, alone or in different combinations                          |
| Al-Mamgani et al <sup>[9]</sup> , 2013 | 21  | Retrospective | Surgery, CT, and RT, alone or in different combinations                          |
| Chambers et al <sup>[10]</sup> , 2015  | 318 | Retrospective | Surgery, RT, Surgery combined with RT  |

Note: RT=radiotherapy; CT=chemotherapy; CRT=chemoradiotherapy; ICT=induction chemotherapy.

管浸润。其诊断则主要根据组织学及免疫组化结果。因该疾病较为少见，并且症状与其他鼻咽部恶性肿瘤相似，故易误诊。且 SNUC 患者病情进展极快，本文中患者从发病到死亡仅 7 个月。根据以往研究报告，推荐使用多学科综合治疗，但疗效不佳，中位生存期仅约 4~13 个月。目前 SNUC 尚没有一个标准的治疗方案，在已发表的文献中仅有一些回顾性的病例分析 (Table 1)<sup>[3]</sup>。

Jeng 等<sup>[4]</sup>于 2002 年报道，共 36 例患者。其中，17 例接受手术治疗，23 例接受放疗，9 例接受大剂量的化疗。中位生存期为 10 个月。

Musy 等<sup>[5]</sup>在 2002 年报道的一项研究中包含 15 例患者，接受了 50~54Gy 以及环磷酰胺、阿霉素、长春新碱的新辅助放化疗后接受外科手术。该研究中总体 2 年生存率为 47%，其中 64% 接受了手术治疗，25% 接受了化疗和/或放疗。

Rischin 等<sup>[6]</sup>在 2004 年发表的报道中提到：诱导化疗后接受同步放化疗是一个值得期待的治疗 SNUC 的方案。他们对 10 例患者进行了回顾性分析，其中 7 例患者接受了 3 个周期的诱导化疗，方案为：顺铂 (100mg/m<sup>2</sup>) 或卡铂 (AUC=5) 联合 5-氟尿嘧啶 (1000mg/m<sup>2</sup>) 每周连续输注 5d，每 3 周 1 次；然后接受放疗 (中等剂量：54Gy，单次分割剂量为：1.8~2Gy)。该 7 例患者 2 年的生存率为 64%。

Tanzler 等<sup>[7]</sup>在 2008 年发表了一项包含 15 例患者的研究。他们得出结论：对于病灶可切除的患者应在接受手术治疗后辅以术后辅助放疗，而病灶不可切除的患者应接受放疗。放疗的同时加用顺铂每周 30mg/m<sup>2</sup>，但不确定是否有获益。

Reiersen 等<sup>[8]</sup>2012 年发表的一篇 Meta 分析中包含了从 1986 年至 2010 年的 30 个研究 (167 例患

者)。这些患者接受单纯的外科手术、放疗或化疗以及不同治疗方式的组合。最常见的化疗药物包括：环磷酰胺、阿霉素和长春新碱；最常见的放疗剂量介于 50Gy 到 65Gy 之间。Reiersen 等分析认为能够手术切除的患者应该接受手术治疗后加做放疗或化疗。他们指出，仅接受一种治疗的患者有更高的复发率和死亡率。并且就目前的数据来看，并不能显示出某种特定的治疗顺序可以使患者获得更大的生存获益。

2013 年，Al-Mamgani 等<sup>[9]</sup>发表了一项从 1996~2010 年，包含 21 例患者的一项研究。患者接受以下三种方案之一：(1) 外科手术后接受化疗或放疗，(2) 诱导化疗后接受手术及外科治疗，(3) 化疗。从 2002 年起，调强放疗 (IMRT) 也开始被使用。作者认为，两种及以上治疗方式的联用，虽然毒性较大，但可以使疾病得到相对好的局部控制。他们还认为，IMRT 的使用，可以有效减少晚期毒性以及永久性的视神经损害。最后，对于局部晚期的患者，作者推荐侵袭性肿瘤切除术后行选择性淋巴引流区照射。综上所述，手术辅以放化疗和单纯放化疗在文献资料中均有讨论，治疗上推荐使用多学科综合治疗。

在 2015 年一篇发表文献中，Chambers 团队选取美国国家癌症研究所流行病学监测数据中 1973 至 2010 年所有 Surveillance Epidemiology and End Results program (SEER program) 以及记录的 318 例病例调查研究发现<sup>[10]</sup>，年龄加权调整后，SNUC 的发病比例约在 0.02:100000，发病率男性 (IR:0.03) 高于女性 (IR:0.01)。平均年龄为 57.8 岁，患者年龄均匀地分布在 20~80 岁之间的年龄分组中，生存率随着诊断年龄递增而递减。大多数患者 (79.6%) 接受了放射治疗，55.0% 患者接受了手术，44.7% 患者接受了

手术和放疗。接受放疗患者对比未接受放疗患者的3年生存率有明显改善(49.2% vs 27.6%),5年生存率也有明显改善(38.7% vs 23.9%, HR=0.471,  $P < 0.01$ )。手术联合放疗对比接受单一疗法治疗或未经治疗的患者,死亡率减少42%。接受手术的患者对比未接受手术患者,3年生存率有改善趋势(45.1% vs 28.3%),5年生存率也有改善的趋势(34.1% vs 27.3%)。接受手术的患者死亡率较未接受手术患者减少27%(HR=0.73,  $P=0.06$ )。随着时间的推移,SNUC的中位生存期有所提高。这项研究提供了有关在美国的鼻窦未分化癌的生存模式的新数据,显示了近几十年来改善生存的趋势,证实了生存受益于手术联合放射治疗。

2016年4月发表的一项研究中<sup>[11]</sup>,研究者以裸鼠为模型进行体内实验,使用人源SNUC MDA8788-6细胞系进行全基因组单核苷酸多态性(SNP)的分析,以确定该细胞系中拷贝数的变化。结果表明,在MDA8788-6细胞系中*ERBB2*基因高表达,人表皮生长因子受体2(HER2)过表达及MDA8788-6磷酸化。该研究发现,拉帕替尼可有效地抑制HER2信号通路。实验由此得出结论,抑制HER2基因的表达可以成功抑制MDA8788-6细胞系在体内和体外的增殖。提示针对HER2基因的靶向治疗作为治疗SNUC的新方法值得进一步研究。

本文中的病例并未接受外科手术治疗,如该患者在病程中接受手术治疗,是否会延长生存仍不可知。根据上述文献复习,传统手术、放疗、化疗疗效欠佳。新型基因检测技术以及靶向药物在SNUC中的应用,将会是今后着重研究的方向,以期找到更佳的治疗方案,提高SNUC患者生活质量、延长生存。

## 参考文献:

- [1] Frierson HJ, Mills SE, Fechner RE, et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma. An aggressive neoplasm derived from schneiderian epithelium and distinct from olfactory neuroblastoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 1986, 10(11):771-779.
- [2] Ejaz A, Wenig BM. Sinonasal undifferentiated carcinoma: clinical and pathologic features and a discussion on classification, cellular differentiation, and differential diagnosis[J]. *Adv Anat Pathol*, 2005, 12(3):134-143.
- [3] Zielinski V, Laban S, Tribius S, et al. Management of sinonasal undifferentiated carcinoma with intracerebral invasion: Clinical experience at a single institution and review of the literature[J]. *Ear Nose Throat J*, 2016, 95(1):23-28.
- [4] Jeng YM, Sung MT, Fang CL, et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma and nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma: two clinically, biologically, and histopathologically distinct entities [J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26(3):371-376.
- [5] Musy PY, Reibel JF, Levine PA. Sinonasal undifferentiated carcinoma: the search for a better outcome [J]. *Laryngoscope*, 2002, 112(8 Pt 1):1450-1455.
- [6] Rischin D, Porceddu S, Peters L, et al. Promising results with chemoradiation in patients with sinonasal undifferentiated carcinoma[J]. *Head Neck*, 2004, 26(5):435-441.
- [7] Tanzler ED, Morris CG, Orlando CA, et al. Management of sinonasal undifferentiated carcinoma [J]. *Head Neck*, 2008, 30(5):595-599.
- [8] Reiersen DA, Pahilan ME, Devaiah AK. Meta-analysis of treatment outcomes for sinonasal undifferentiated carcinoma[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 147(1):7-14.
- [9] Al-Mamgani A, van Rooij P, Mehilal R, et al. Combined-modality treatment improved outcome in sinonasal undifferentiated carcinoma: single-institutional experience of 21 patients and review of the literature[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270(1):293-299.
- [10] Chambers KJ, Lehmann AE, Remenschneider A, et al. Incidence and survival patterns of sinonasal undifferentiated carcinoma in the United States [J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2015, 76(2):94-100.
- [11] Takahashi Y, Lee J, Pickering C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2/neu as a novel therapeutic target in sinonasal undifferentiated carcinoma [J]. *Head Neck*, 2016, 38 Suppl 1:E1926-E1934.