

鼻咽低级别甲状腺样乳头状腺癌 1 例

Thyroid-like Low-grade Nasopharyngeal Papillary Adenocarcinoma: A Case Report

LIU Jie, XU Chun-wei, WEI Jian-guo, LIU Yi-ming

刘 杰¹, 许春伟², 魏建国³, 刘一明⁴

(1. 衡阳县人民医院, 湖南 衡阳 421200; 2. 福建省肿瘤医院, 福建 福州 350014;

3. 绍兴市人民医院, 浙江 绍兴 312000; 4. 衢州市人民医院, 浙江 衢州 324000)

主题词: 鼻咽肿瘤; 乳头状腺癌; 低级别

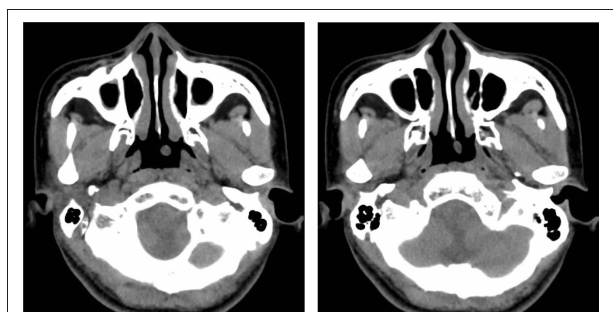
中图分类号: R739.63 中图分类号: B

文章编号: 1671-170X(2019)02-0174-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.02.B019

1 临床资料

患者, 女性, 38 岁, 因鼻腔异物感 1 个月于 2016 年 5 月 28 日入住浙江省衢州市人民医院耳鼻喉科。查体: 外鼻无畸形, 鼻中隔居中, 双侧鼻甲无肿大, 鼻腔通畅, 未见异常分泌物, 各鼻窦区体表投影无压痛。鼻腔内镜显示: 双侧后鼻孔见一粉红色新生物, 可活动, 表面光滑, 无破溃、出血, 边境清楚。鼻咽部 CT 显示: 鼻咽顶后壁带蒂新生物, 呈长乳头状软组织密度影, 横径 0.7cm, 轮廓光滑 (Figure 1、2)。咽隐窝、咽旁间隙无狭窄、鼻塞及受压移位; 两侧颈动脉鞘区未见异常密度影, 颅底骨质无破坏, 考虑为良性, 息肉可能性大。随后行内镜下肿物切除。大体检查: 送检灰红组织一块, 大小 1.0 cm×0.7cm×0.5cm, 表面尚光滑, 切面灰红、质软。HE 形态学特征: 肿瘤位于鼻腔黏膜下, 瘤细胞围绕纤维血管轴心排列成乳头状结构, 部分乳头轴心玻璃样变; 部分乳头粗大, 并乳头轴心水肿变性 (Figure 2A), 小灶区肿瘤细胞排列成腺样结构, 局灶可见梭性间质成分, 与乳头相互移行 (Figure 2B); 肿瘤细胞呈立方状, 胞质中等丰富, 嗜酸性 (Figure 2C); 瘤细胞核无明显异型性,



CT showed a long papillary soft tissue density shadow in the posterior parietal wall of nasopharynx, the diameter of the mass was 0.7cm and the boundary was clear

Figure 1 The CT images of the patient with LGNPPA

未见核分裂象及坏死。免疫组织化学示: CKpan、CK7、TTF-1 (Figure 2D)、EMA、vimentin 均阳性, Ki-67 显示阳性细胞数小于 5%; 而其它标记物 TG、GFAP、S100、p40、p63、CK5/6 均阴性。FISH EBER(-)。本例经浙江大学医学院附属第一医院病理科和复旦大学附属肿瘤医院病理科两家单位会诊, 均同意病理诊断: 鼻咽部低级别甲状腺样乳头状腺癌。该患者术后未给予任何化疗或放疗, 随访 15 个月, 患者情况良好, 未见肿瘤复发及转移。

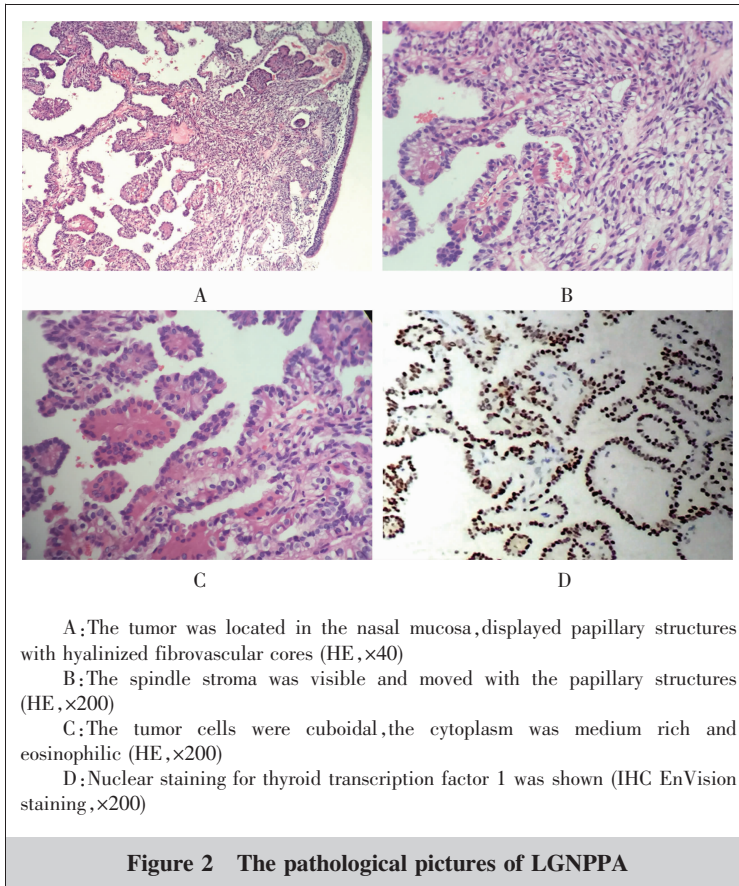
2 讨论

鼻咽上皮源性恶性肿瘤包括鼻咽癌、鼻咽部乳头状腺癌 (nasopharyngeal papillary adenocarcinomas, NPAC) 及涎腺型癌。NPAC 较少见, NPAC 起源于黏膜表面上皮, 是一种呈叶状乳头状或腺样结构以外生性生长为特征的低级别腺癌^[1]。Wenig 等^[2]于 1988

基金项目: 浙江省医学扶植重点建设学科计划 (GJSX-010-004); 浙江省绍兴市人民医院青年科研基金项目 (2017A09)

通信作者: 魏建国, 主治医师, 硕士; 绍兴市人民医院病理科, 浙江省绍兴市中兴北路 568 号 (312000); E-mail: mickmouse88@163.com

收稿日期: 2017-09-07; 修回日期: 2017-11-05



年首次指出该肿瘤是一种低级别鼻咽乳头状腺癌 (low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma, LGNPPA)。2005 年 Carrizo 等^[3]报道了 2 例 LGNPPA 瘤细胞核表达甲状腺转录因子 1 (thyroid transcription factor-1, TTF-1), 基于其与甲状腺乳头状癌具有相似的免疫组化特征和组织形态学表现 (乳头、砂砾体、细胞核重叠等), 提出甲状腺样鼻咽乳头状腺癌 (thyroid-like nasopharyngeal papillary adenocarcinoma, TL-LGNPPA) 的概念。该肿瘤非常罕见, 国内外文献共报道不足 30 例^[1-12]。

LGNPPA 是一种起源于鼻咽表面上皮的低度恶性性肿瘤。文献将其分为经典的普通型及 TL-LGNPPA 两型。国内对于 LGNPAA 的文献报道较少, 主要以个案报道的形式, 吴若晨等^[4]总结了同仁医院的 9 例 LGNPPA, 其中 5 例为 TL-LGNPPA。TL-LGNPPA 患者年龄较广泛, 儿童至老年人均可发生, 无明显性别差异, 国内报道的文献中以中青年患者为主, 女性多于男性 (男:女=2:4), 这可能与有限的病例数有关。临床症状主要有鼻塞、鼻衄和耳咽管功能障碍; 高达

40% 的患者可能伴有颅神经病变^[1-12]。本例为年轻女性患者, 以流涕和鼻塞而就诊。主要发生于鼻咽的顶、侧壁及后壁, 呈外生性乳头或者结节状表现, 肿瘤相对较小, 直径从数毫米至 4cm (平均 2.5cm)^[7]。临床实际工作中如果遇到年轻患者, 发生在鼻咽部类似良性的病变, 鼻咽镜呈外生乳头状病变的患者, 应该高度重视考虑到该低度病变的可能性, 需要病理组织学结合免疫组化进一步明确诊断。

镜下, 肿瘤由紧密排列的乳头结构构成, 有纤维血管轴心, 乳头衬覆柱状或假复层纤毛柱状上皮, 可见散在或局灶的梭形细胞。细胞核圆形至卵圆形, 泡状, 核仁一般较小, 胞浆轻度嗜酸或透明, 核分裂不明显, 坏死不常见, 可见砂砾体。正常表面上皮至肿瘤性上皮之间有过渡, 这是判断肿瘤为原发的关键。肿瘤细胞弥漫表达 TTF-1、CK7 及 CK19。

TL-LGNPPA 为何表达 TTF-1 目前尚不清楚。TTF-1 是一种由 NKX2-1 基因编码的同源结构域转录因子, 主要表达于甲状腺、肺及中枢神经系统。目前至少有 3 种解释 TL-LGNPPA 表达 TTF-1 的假说, 一种认为 TL-LGNPPA 可能起源于异位甲状腺组织, 但是肿瘤不表达甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, TG), 且肿瘤周围无异位甲状腺组织均不支持这一假说, 其次是影响 TTF-1/NKX2-1 的基因重排可能导致 TTF-1 的异常表达, 最后一种观点是 TL-LGNPPA 异向分化至肺或甲状腺, 肿瘤细胞的基因不稳定或者重新编码导致 TTF-1/NKX2-1 失去调节^[5,6]。目前这些假说都缺乏足够的证据支持, 仍然需要进一步的分子研究。

该肿瘤主要以以下几种肿瘤鉴别: (1) 转移性甲状腺乳头状癌, TL-LGNPPA 形态学与甲状腺乳头状癌非常相似, 都有明显的乳头结构及纤维血管轴心, 细胞核重叠, 胞浆嗜酸或透明, 可见砂砾体, 免疫组化都表达 TTF-1, 但 TG-LGNPPA 可见正常表面上皮至肿瘤性上皮之间的移行, 影像学检查无甲状腺肿瘤的证据, 免疫组化 TL-LGNPPA 不表达 TG。此外, 约 60%~70% 的甲状腺乳头状癌出现 *BRAF* 基因突变, 但文献中 TL-LGNPPA 无 *BRAF* 基因突变。(2) 非

甲状腺样 LGNPPA,二者形态学相似,但非甲状腺样 LGNPPA 核仁明显且与核膜紧贴,CK5/6 阳性,CK7 灶状阳性,CK19 阴性。TL-LGNPPA 核仁不明显,CK7、CK19 及 TTF-1 均呈强阳性表达,而 CK5/6 阴性。文献报道两组的生物学及临床行为没有差异。(3)起源于异位甲状腺组织的癌,甲状腺发生于第 1 和 2 腮囊之间的鼻咽底部的内胚芽,并于中线向下迁移至气管支气管芽,因此异位甲状腺组织可见于迁移过程的任何部位,但是文献报道的所有异位甲状腺组织起源的肿瘤均位于中线或者侧颈部,不会位于舌基底部,头颈部超声有助于鉴别^[3]。(4)对于梭形细胞较丰富的病例需与双相行滑膜肉瘤鉴别。双相型滑膜肉瘤也可以显示明显的乳头样结构。但是 TL-LGNPPA 细胞较温和,核分裂少见,细胞增殖指数较低,梭形细胞角蛋白弥漫强阳性,而滑膜肉瘤肿瘤细胞角蛋白一般弱阳或者呈斑片状阳性。尽管有文献报道 TTF-1 阳性的滑膜肉瘤,但 FISH 检测可见滑膜肉瘤特征性的 t(X;18) 易位,这在 TL-LGNPPA 是没有的^[8]。(5)多形性低级别腺癌的乳头状亚型,该肿瘤常发生于口腔内,大部分病例会累及味觉。肿瘤细胞形态较一致,细胞核良善,染色质细腻,胞浆中等量,嗜酸性,可见灰蓝色的黏液样基质。鉴别要点是多形性低级别腺癌形态结构多样,同一肿瘤中除了乳头状生长方式外,还出现实性、筛状、囊状、管状等生长方式,肿瘤呈侵袭性生长方式,经常侵犯周围软组织,并有嗜神经现象;肿瘤细胞表达 S-100,而 TTF-1 阴性。

TL-LGNPPA 的发生机理目前尚不明确,众所周知,大部分鼻咽肿瘤是角化型或者非角化型鳞状细胞癌,起源于鼻咽上皮,通常认为是一种 EBV 相关的肿瘤,但是鼻咽腺癌与 EBV 的关系仍然存在争议。本例 EBER 阴性,支持 TL-LGNPPA 与 EBV 病毒无关,但是仍需要进一步的证据来阐述二者之间的关系。

TL-LGNPPA 是一种低级别腺癌,预后很好。治疗方式是手术切除,目前尚无淋巴结转移的文献报道。随访数据表明完整切除后无疾病状态可高达 10~15 年。如果有肿瘤残留,可加以放疗。本例患者采用内镜下肿物切除,术后随访至今,无复发。

参考文献:

[1] Li M, Wei J, Yao X, et al. Clinicopathological features of

low-grade thyroid-like nasopharyngeal papillary adenocarcinoma[J]. Cancer Res Treat, 2017, 49(1): 213-218.

[2] Wenig BM, Hyams VJ, Heffner DK. Nasopharyngeal papillary adenocarcinoma. A clinicopathologic study of a low grade carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 1988, 12(12): 946-953.

[3] Carrizo F, Luna MA. Thyroid transcription factor-1 expression in thyroid-like nasopharyngeal papillary adenocarcinoma: report of 2 cases[J]. Ann Diagn Pathol, 2005, 9(4): 189-192.

[4] Wu RC, Liu HG. Clinicopathological features of low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma [J]. Chinese Journal of Pathology, 2014, 43(9): 613-617. [吴若晨, 刘红刚. 鼻咽部低级别乳头状腺癌的临床病理学观察[J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(9): 613-617.]

[5] Oide T, Kadosono O, Matsushima J, et al. Thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma with squamous differentiation: a novel histological finding [J]. Hum Pathol, 2017, 70: 43-48.

[6] Ozer S, Kayahan B, Cabbarzade C, et al. Thyroid-like papillary adenocarcinoma of the nasopharynx with focal thyroglobulin expression[J]. Pathology, 2013, 45(6): 622-624.

[7] Oishi N, Kondo T, Nakazawa T, et al. Thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma: case report and literature review [J]. Pathol Res Pract, 2014, 210(12): 1142-1145.

[8] Petersson F, Pang B, Loke D, et al. Biphasic low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma with a prominent spindle cell component: report of a case localized to the posterior nasal septum [J]. Head Neck Pathol, 2011, 5(3): 306-313.

[9] Fu CH, Chang KP, Ueng SH, et al. Primary thyroid-like papillary adenocarcinoma of the nasopharynx [J]. Auris Nasus Larynx, 2008, 35(4): 579-582.

[10] Horino T, Ichii O, Hamada-Ode K, et al. Thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma: a case report[J]. Mol Clin Oncol, 2016, 5(6): 693-696.

[11] Zhou YH, Liu XJ, Wang J, et al. Thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma with papillary carcinoma of thyroid: report of a case[J]. Chinese Journal of Pathology, 2016, 45(11): 801-802. [周玉华, 刘学娟, 王瑾, 等. 鼻咽部低度恶性甲状腺样乳头状腺癌伴甲状腺乳头状癌一例[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(11): 801-802.]

[12] Wu PY, Huang CC, Chen HK, et al. Adult thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma with thyroid transcription factor-1 expression[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2007, 137(5): 837-838.