



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.021

• 病例报告 •

化疗联合安罗替尼治疗鼻腔鼻窦畸胎癌肉瘤累及眶内、颅内一例

张梦瑶 潘东风 唐玉玲 聂龙

[关键词] 鼻腔鼻窦; 畸胎癌肉瘤; 安罗替尼; 抗血管生成; 化疗

[中图分类号] R739.62;R827.15

[文献标识码] B

患者,男,53岁,因“头痛、发现额部包块4个月”2022年8月5日于我院就诊。2022年4月患者无明显诱因出现头痛,呈阵发性,低头时明显,额部可触及一黄豆大小的包块,无疼痛感,表面皮肤正常,未予重视。后头痛逐渐加重,包块逐渐增大,遂于2022年5月14日就诊于我院,行颅脑CT示左侧筛窦、额窦占位性病变,伴周围骨质破坏,部分病灶向额部生长。为求进一步治疗,于2022年5月17日至武汉协和医院就诊,完善鼻窦CT结果示双侧额窦、左上颌窦、左侧中鼻道、左侧筛窦及部分右侧筛窦可见异常中、高混杂密度影,并多发鼻窦骨质破坏,额部病灶向外累及皮下脂肪层,向内侵及颅内,左侧眼眶内侧壁向眶内膨隆,不排除病灶累及眶内,左眼球外突,考虑肿瘤性病变可能,不排除特殊类型鼻窦炎,建议结合临床进一步检查。2022年5月25日在武汉协和医院于全麻下行左侧中鼻道肿瘤及左侧筛窦额窦肿瘤活检术,2022年6月1日组织病理检查结果示具有多向分化的恶性肿瘤,符合畸胎癌肉瘤;镜下可见肿瘤形态多样(图1A),结构复杂,可见腺癌(图1B)、鳞癌(图1C)及间叶源性肉瘤成分(图1D)。免疫组化染色结果示:上皮性肿瘤成分,PCK(+),P40,CK5/6(鳞状细胞癌区域+),CK7(+),CK20(-);间叶性肿瘤成分:Syn(灶状+),CgA(-),Desmin(+),SOX10(部分+)Myogenin(-)MyoD1(-),Ki67(LI:80%);原位杂交检测结果示:EBER(-)。病理诊断:左侧鼻腔鼻窦畸胎癌肉瘤(SNTCS)。后患者自行在家服中药2个月,症状无缓解,额部包块增大(5.0 cm×3.5 cm),并出现左侧眼痛、溢泪和左侧眼球突出,遂2022年8月5日再次就诊于我院。既往史无特殊。入院体格检查:T 36℃,P 61次/分,R 20次/分,Bp 119/93 mmHg,颈软,浅表淋巴结未触及肿大,额部可触及一包块,约黄豆大小,表面皮肤正常、无压痛,心肺听诊未见明显

异常,腹软,肝脾肋下未触及,移动性浊音阴性,四肢关节及神经系统正常。实验室检查结果:血常规、凝血功能、D-二聚体、肝肾功能、电解质、尿常规、粪便常规检查结果均无异常;餐后2小时血糖8.53 mmol/L(<7.80 mmol/L,括号内为正常值范围,以下相同);肿瘤标志物:神经元特异性烯醇化酶23.58 ng/ml(<16.30 ng/ml),癌胚抗原、糖类抗原125、糖类抗原19-9、鳞状细胞癌相关抗原测定结果均正常。心电图检查结果示窦性心动过缓,心率58次/分。心脏超声检查结果示升主动脉增宽,左心扩大,二、三尖瓣少量返流,左室舒张功能减退。胸部CT检查结果示双肺纹理增多,左肺下叶条索灶,右侧胸膜局部增厚。颅脑增强MRI+弥散加权成像(DWI)检查结果示左侧额骨、额窦、筛窦及眼眶内占位,DWI上呈弥散受限高信号;增强扫描后呈中度-明显不均匀强化,考虑为恶性肿瘤,破坏额骨、额窦壁及左侧眼眶内、上壁,向颅内生长,左侧额部脑膜增厚考虑受侵。双侧颈部多发增大淋巴结(最大者位于左侧,约1.3 cm×2.4 cm),呈中度强化,部分强化不均。2022年8月8日予患者化疗联合安罗替尼抗血管治疗,具体方案为白蛋白结合型紫杉醇+奈达铂+安罗替尼(白蛋白结合型紫杉醇450 mg/天静脉滴注+奈达铂120 mg/天静脉滴注+安罗替尼胶囊12 mg口服每天1次,连续服用14天后停7天,21天为1个周期)。治疗2个周期后患者额部包块消失,影像学检查结果示额骨、额窦壁、左侧眼眶内、颅内病灶明显缩小,双侧颈部淋巴结较前缩小(最大短径0.9 cm),无头痛、左眼痛、溢泪和左侧眼球突出,后行鼻腔、额部放射治疗(DT:PGTV 7000cGy/33F/6w+,PCTVp 6600cGy/33F/6w+,PCTV 6000cGy/33F/6w+),疗效评价为部分缓解(PR)。已随诊6个月未见肿瘤进展迹象,目前仍在门诊随访中。

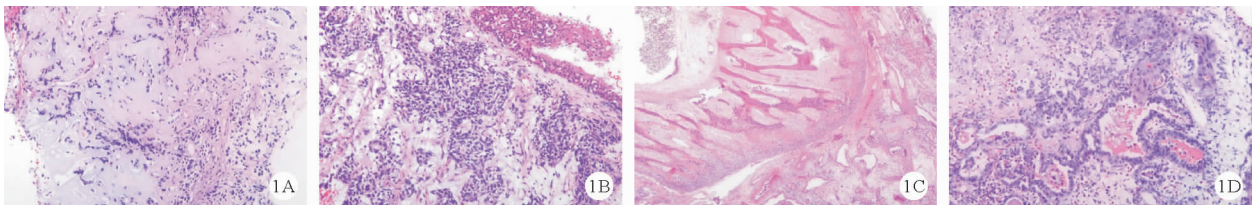


图1 2022年6月1日患者组织病理检查结果(A:低倍镜下肿瘤呈息肉样且形态多样;B:低分化癌,局部伴有软骨分化及腺腔形成;C:右上角为明确鳞状细胞癌成分;D:横纹肌肉瘤成分;A:×20;B、C、D:×100;HE染色)

讨 论

SNTCS 是一种十分罕见的具有高度侵袭性的恶性肿瘤^[1], 同时具有畸胎瘤和癌肉瘤特性^[2]。Rao 等^[3]对 107 例 SNTCS 患者的回顾性研究显示 SNTCS 大多发生于成年男性, 平均年龄为 52.7 岁, 男女比约为 7:1。本病例为 53 岁男性, 与文献报道相符。尽管对于 SNTCS 病因仍不明确, 但随着我们对 SNTCS 认识的不断加深, 在组织发生来源和发病机制上取得一定进展, 目前有多篇报道从分子水平分析了其可能发病机制, 为未来可能的分子靶向治疗提供理论基础。Rooper 等^[4]的研究显示 SMARCA4 失活和 CTNNB1 突变可能是 SNTCS 发生的遗传机制, Gopakumar 等^[5]首次报道通过细针吸入性细胞学证实 SMARCA4 失活的 SNTCS 患者有淋巴结转移倾向, BRG1 免疫染色缺失和 SMARCA4 失活均可能参与 SNTCS 的发生。SNTCS 最常见临床表现是鼻塞和鼻出血; 由于 SNTCS 的高度侵袭性, 当肿瘤侵犯周围邻近组织时可出现头痛、溢泪、面部肿胀、视觉障碍、眼球突出、嗅觉丧失、额叶相关神经系统症状及少见的波动性低钠血症^[6]。本例患者出现了头痛、溢泪、左侧眼痛和左侧眼球突出, 因为肿瘤侵犯颅内和左侧眼眶, 与上述文献报道结果一致。SNTCS 起病隐匿, 恶性程度高, 易发生转移, 预后差, 平均生存期为 1.7 年, 60% 患者存活时间不超过 3 年^[7]。

对于 SNTCS 的治疗仍无统一的标准, 其大多主张根治性手术和辅助放化疗。在一项针对 107 例 SNTCS 患者的研究中, 87.2% 的 SNTCS 患者接受了手术切除, 59.3% 接受了放疗, 18.6% 接受了化疗^[3]。接受手术辅助放疗和化疗组的患者生存率最高(88.8%), 复发率最低(22.2%)。龚陈莹等^[8]采取术后予环磷酰胺 + 多柔比星 + 顺铂(CAP)方案诱导化疗和同步放疗治疗 1 例 SNTCS 患者, 随访 68 个月, 患者病情稳定, 无复发及转移现象。Peralta 等^[9]对 1 例 SNTCS 患者进行根治手术联合术后同步放、化疗, 随访 50 个月, 患者情况良好, 无任何复发及转移迹象。结合上述文献报道手术辅助放、化疗治疗效果较好。而 Joshi 等^[10]对两例颅内延伸的 SNTCS 患者均采取术前新辅助化疗(NACT)联合术后行以顺铂为基础的胸部放疗(CTRT)。其中 1 例因化疗后出现持续中性粒细胞减少的不良反应而终止化疗, 完成 CTRT 3 个月后病情仍较稳定, 无复发及转移。另 1 例未出现明显化疗后不良反应, 完成 CTRT 2 个月后病情仍较稳定, 无复发及转移。对于不适合手术的 SNTCS 患者可考虑术前新辅助化疗联合术后放疗, 可能改善患者预后, 由于治疗例数少, 治疗效果有待进一步探究。在靶向治疗上, 目前有多篇报道从分子水平分析了 SNTCS 的分子机制, 有研究显示 SNTCS 患者存在基因突变, 为未来更精准的靶向治疗提供可能, 有望提高肿瘤治疗效果^[4,5]。盐酸安罗替尼是一款国产的新型口服小分子酪氨酸激酶抑制剂, 具有靶向多靶点抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用特点。IIb 期多中心临床试验研究表明安罗替尼对于治疗晚期软组织肉瘤显示出良好的成效^[11]。而本例患者组织病理结果示镜下可见间叶源性肉瘤成分, 故本例患者治疗上可考虑使用安罗替尼作为一线抗血管联合治疗。但关于使用安罗替尼抗血管联合治疗 SNTCS 患者的文献报道较少, 徐程等^[12]报道了其中 1 例 SNTCS 伴颅内累及患者在发生肺转移后使用安罗替尼靶向治疗, 术后 30 个月仍

存活。本例患者病灶累及颅内及左侧眼眶, 为晚期恶性肿瘤, 外科评估无手术指征, 在治疗上对患者采取白蛋白紫杉醇 + 奈达铂方案化疗联合安罗替尼抗血管治疗, 有研究结果指出白蛋白结合型紫杉醇联合治疗对晚期恶性肿瘤显示出较好的疗效, 安全性较高, 可提高患者生存质量, 故在化疗方案选择上考虑使用“白蛋白紫杉醇 + 奈达铂”^[13]。治疗后患者额部包块消失, 影像学检查结果示病灶明显缩小(疗效评价 PR), 后序贯放射治疗, 现已随访 6 个月, 未见肿瘤进展表现。

总之, SNTCS 侵袭性强, 可侵犯周围组织甚至发生远处转移, 临床上应及时干预处理。当在临床上遇到不明原因的单侧性头痛及眼部症状患者应考虑鼻窦肿瘤的可能, 及时行鼻窦 CT 及病理学检查。治疗上以手术切除为主, 推荐术后联合放、化疗等综合治疗, 不能手术者多采用放、化疗治疗, 化疗方案目前并不统一。关于 SNTCS 患者在治疗上的相关研究存在不足: 由于 SNTCS 的罕见性, 国内外相关大样本研究比较少, 目前在治疗上的研究主要集中在手术及放、化疗上, 且其方案没有标准化, 仍存在争议; 随着医学技术逐步发展, 靶向治疗和免疫治疗在抗肿瘤治疗方面具有较大的应用前景, 但在 SNTCS 患者治疗上缺少大样本研究, 值得进一步探索。本例患者使用化疗联合抗血管治疗后疗效显著, 联合抗血管治疗模式在不可手术的 SNTCS 中的地位和作用有待进一步观察和研究。

参 考 文 献

- [1] Miller M, Newberry CI, Witt B, et al. Sinonasal Teratocarcinoma-A Rare and Highly Aggressive Neoplasm [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2020. [Online ahead of print]
- [2] 王姬, 孙学进, 鲁毅, 等. 鼻窦鼻腔畸胎瘤肉瘤影像分析并文献复习(附 1 例报告) [J]. 中国临床医学影像杂志, 2022, 33(3): 221-223.
- [3] Rao YF, Cheng DN, Qiu K, et al. Sinonasal teratocarcinoma: a case report and literature review [J]. J Int Med Res, 2020, 48(12): 300060520971488.
- [4] Rooper LM, Agaimy A, Gagan J, et al. Comprehensive Molecular Profiling of Sinonasal Teratocarcinoma Highlights Recurrent SMARCA4 Inactivation and CTNNB1 Mutations [J]. Am J Surg Pathol, 2023, 47(2): 224-233.
- [5] Gopakumar A, Kakkar A, Kaur K, et al. Fine needle aspiration cytology of metastatic SMARCA4-deficient sinonasal teratocarcinoma: First report in literature [J]. Diagn Cytopathol, 2023, 51(4): 1-8.
- [6] Kurmi DJ, Mittal RS, Sharma A, et al. Sinonasal teratocarcinoma involving nasal cavity, nasopharynx, and all paranasal sinuses with bilateral orbital and intracranial extension: A rare case report [J]. Asian J Neurosurg, 2017, 12(2): 232-240.
- [7] van Zyl T, van Rensburg LJ, Naidoo K, et al. Correlative imaging and histopathology of a complicated sinonasal teratocarcinoma [J]. SA J Radiol, 2023, 27(1): 2548.
- [8] 龚陈莹, 袁佳添, 吕莎, 等. 鼻腔鼻窦畸胎瘤肉瘤 1 例 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2021, 28(12): 788-789.
- [9] Peralta Suarez G, Dibs K, Carrau RL, et al. Sinonasal teratocarcinoma: a therapeutic dilemma [J]. BMJ Case Rep, 2022, 15(11): e252429.
- [10] Joshi A, Noronha V, Sharma M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced sinonasal teratocarcinoma with intracranial extension: Report of two cases with literature review [J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11(4): 1003-1005.
- [11] 刘佳勇, 樊征夫, 李舒, 等. 盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期软组织肉瘤 IIb 期多中心临床试验的单中心数据分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(20): 1066-1070.
- [12] 徐程, 李海, 肖璇, 等. 鼻腔鼻窦畸胎瘤肉瘤 7 例临床病理分析 [J]. 诊断病理学杂志, 2021, 28(7): 527-531.
- [13] 傅微微, 曹桂侠, 周冬梅, 等. 比较白蛋白结合型紫杉醇联合治疗与单药治疗晚期难治性恶性肿瘤的疗效及安全性 [J]. 中外医疗, 2021, 40(10): 23-25.

(收稿日期: 2023-03-06)

(本文编辑: 余晓曼)