

67 例鼻腔鼻窦腺样囊性癌的临床特征及预后分析

陈琦¹ 巴云鹏¹

[摘要] 目的:回顾性分析鼻腔鼻窦腺样囊性癌(ACC)的临床特征及预后差异。方法:搜集 2007—2017 年收治的鼻腔鼻窦 ACC 患者 67 例,重点分析其病例特征、手术方式,并采用寿命表法、Kaplan-Meier 法及 Cox 比例风险模型分别进行生存及复发结局的生存分析。结果:中位生存时间为 6.68 年,1 年、5 年、10 年生存率分别为 95%、79%、67%。单因素分析显示性别、年龄、首发症状至确诊时间、肿瘤位置、临床分期及 Ki-67 阳性率与鼻腔鼻窦 ACC 的预后相关,多因素分析显示性别、首发症状至确诊时间、Ki-67 阳性率可作为评价鼻腔鼻窦 ACC 患者预后的独立危险因素。中位复发时间为 6.13 年,1 年、3 年、5 年复发率分别为 5%、7%、9%。性别、首发症状至确诊时间、切缘情况及 Ki-67 阳性率与鼻腔鼻窦 ACC 的复发相关,首发症状至确诊时间、切缘情况、Ki-67 阳性率可作为评价鼻腔鼻窦 ACC 患者复发风险的独立危险因素。结论:性别、首发症状至确诊时间、Ki-67 阳性率可作为评价鼻腔鼻窦 ACC 患者预后的指标。首发症状至确诊时间、切缘情况、Ki-67 阳性率可作为评价鼻腔鼻窦 ACC 患者复发风险的指标。首发症状至确诊时间及 Ki-67 阳性率能同时指示复发且能同时提示复发及死亡风险,因此针对首发症状至确诊时间长及 Ki-67 阳性率>30%的患者应缩短复查周期。而手术切缘情况对肿瘤复发风险有指示作用,而对患者远期死亡风险并无明显影响,临床医生应重视各项指示预后的指标,针对较差预后患者,缩短复查时间,改善患者预后。

[关键词] 腺样囊性癌;鼻部肿瘤;预后分析;Ki-67

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.22.009

[中图分类号] R739.62 **[文献标志码]** A

The clinical features and prognosis analysis of adenoid cystic carcinoma in nasal cavity and paranasal sinus

CHEN Qi BA Yunpeng

(Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China)

Corresponding author: BA Yunpeng, E-mail: bayunpeng1209@sina.com

Abstract Objective: To investigate the clinical features and prognosis of adenoid cystic carcinoma (ACC) in nasal cavity and sinus. **Method:** 67 patients with ACC were recruited interview in our department from 2007 to 2017. The association between clinical parameters and survival were evaluated by statistical analysis. **Result:** The 1-, 5- and 10-overall survival were 95%, 79%, 67%, and the 1-, 3- and 5-year recurrence rate were 5%, 7%, 9%, respectively. Simple factor analysis displays that age, the location of the tumour, clinical stages, sex, the interval time between starting symptoms to diagnosis time, the expression quantity of Ki-67 were related to the prognosis, and the latter three and surgical margin were also influential factors of distant metastasis after treatment. Multi-factors analysis revealed that sex, the interval time between starting symptoms to diagnosis time, the expression quantity of Ki-67 were significant factors for prognosis, and the latter two and surgical margin were influential factors of distant metastasis after treatment. **Conclusion:** The sex and the interval time between starting symptoms to diagnosis time and Ki-67 may be independent prognostic factors for ACC. The interval time between starting symptoms to diagnosis time and Ki-67 level may be independent factors of distant metastasis after treatment. Patients with long interval time between starting symptoms to diagnosis time and high expression of Ki-67 may have a higher risk of recurrence and mortality, which need reexamination of cycle-time reduction. The surgical margin is influential factor of distant metastasis, but not for the patients' prognosis.

Key words adenoid cystic carcinoma; prognosis analysis; Ki-67

腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)是一种唾液腺恶性肿瘤,主要发生在唾液腺、鼻腔、泪腺,具有一定的生长速度,较低的局部淋巴转移以及较高的远程转移,其中肺是最常见的转移部

位^[1]。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我院 2007-01—2017-06 收治的鼻腔鼻窦 ACC 患者,筛选出首诊并于本院进行后续治疗及复查病例 67 例,均经病理及免疫组织化学确诊,病例资料包括临床症状、专科检查、鼻窦 CT、鼻窦

¹ 郑州大学第一附属医院耳鼻咽喉科(郑州,450052)
通信作者:巴云鹏, E-mail: bayunpeng1209@sina.com

MRI、鼻内镜、手术记录以及病理。67 例病例临床特征分布见表 1。全组男女比例 3 : 2; 年龄 20 ~ 87 岁(年龄为确诊时刻年龄), 中位年龄 50 岁。首发症状主要为鼻塞(59%)、出血(23%)、头痛(21%)、复视或视力下降(15%)、局部肿物(7%)、面部麻木(4%)等, 首发症状至确诊时间为 1 周 ~ 3 年。

表 1 67 例鼻腔鼻窦 ACC 患者临床资料分布

项目	例(%)	项目	例(%)
性别		手术方式	
男	40(60)	鼻内镜手术	39(58)
女	27(40)	鼻外径路手术	28(42)
年龄/岁		首发症状至确诊时间/月	
<60	41(61)	<3	31(46)
≥60	26(38)	≥3	36(54)
治疗模式		肿瘤位置	
手术联合放疗	38(56)	鼻腔	23(34)
手术联合放化疗	13(20)	鼻窦	35(52)
单纯手术	16(24)	颅底及眼眶	9(14)
临床分期		Ki-67 阳性率/%	
I ~ II 期	28(42)	算数均数	29.58
III ~ IV 期	39(58)	中位数	30.00

1.2 治疗方法

鼻腔鼻窦 ACC 预后较差, 目前以手术治疗及辅助放疗为主。本研究采用美国 AJCC 2017 年修订的分期方法^[2]进行 TNM 分期, 以迟放鲁及王德辉^[3]提出的, TNM 分期结合 CT、MRI 及术中所见对鼻腔鼻窦 ACC 患者进行临床分期。I 期为肿瘤局限于鼻腔内, 无转移或扩展(T₁N₀M₀); II 期为肿瘤已侵犯并破坏鼻腔骨壁至 1 个鼻窦或侵入对侧鼻腔, 无淋巴结转移(T₂N₀M₀)或 I 期肿瘤伴有可活动的一个小淋巴结转移(T₁N₁M₀); III 期为肿瘤已明显侵入鼻窦内或眶内, 但无明显的淋巴结转移或同侧有一可活动的淋巴结转移(T₃N_{0~1}M₀), 或 I、II 期肿瘤伴有固定的淋巴结转移(T_{1~2}N₂M₀); IV 期为肿瘤侵犯颅底, 引起颅底骨质破坏, 不论有无淋巴结转移(T₄N_{0~2}M₀), 或任何一期肿瘤具有远处器官转移(T_{1~4}N_{0~2}M₁)。其中 I、II 患者 28 例(42%), III、IV 期患者 39 例(58%)。对 I、II 期患者采用单纯局部肿瘤切除, 对 III、IV 期患者进行辅助性放疗, 伴有淋巴结转移及远处转移患者采用手术联合放化疗。

1.3 随访

随访截止日期为 2017-06, 随访时间为 3 ~ 138 个月, 中位 42 个月, 总生存时间的计算为至死亡时间或末次随访时间, 复发时间的计算为首次确诊时间至首次复发确诊时间。

1.4 纳入因素

纳入单因素临床分析的因素有年龄、性别、肿

瘤部位、首发症状至确诊时间、手术方式(鼻外径路、鼻内镜手术)、治疗模式(单纯手术、手术联合放疗、手术联合放化疗)、肿块组织直径、临床分期、肿块组织切缘阳性率, 肿块组织内 Ki-67 阳性率。再将单因素分析中与鼻腔鼻窦 ACC 预后相关的因素纳入多因素分析。

1.5 统计学方法

所有统计学分析均采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。采用寿命表法计算生存率, 在单因素分析中使用 Kaplan-Meier 法, 在多变量分析中利用 Cox 比例风险模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存状况

截止到随访日期, 67 例患者均得到随访, 其中尚存活 47 例(70%), 已死亡 20 例(30%), 局部复发 27 例(40%), 远处转移 8 例(12%), 其中 6 例为肺转移, 2 例为肝转移, 肿瘤复发次数最多达 4 次。患者死亡原因均为肿瘤复发及进展, 寿命表法计算中位生存期为 6.68 年, 1 年、5 年、10 年生存率分别为 95%、79%、67%; 中位复发时间为 6.13 年, 1 年、3 年、5 年复发率分别为 5%、7%、9%, 与文献报道相似^[4]。

2.2 单因素分析

鼻腔鼻窦 ACC 患者的单因素临床分析结果显示性别、年龄、首发症状至确诊时间、肿瘤位置、临床分期及 Ki-67 阳性率与 ACC 的生存相关($P < 0.05$), 见表 2。鼻腔鼻窦 ACC 患者单因素累积生存曲线见图 1 ~ 6。女性、年龄 < 60 岁、首发症状至确诊时间 < 3 个月、肿瘤范围小未侵犯眼眶及颅底、临床分期越早、Ki-67 阳性率 ≤ 30%, 预后较好。

表 2 67 例鼻腔鼻窦 ACC 患者 Kaplan-Meier 法单因素分析

项目	结局死亡 χ^2	结局死亡 P	结局复发 χ^2	结局复发 P
性别	5.859	0.015	7.110	0.008
年龄	6.040	0.014	0.001	0.971
治疗模式	1.088	0.581	1.298	0.522
首发症状至确诊时间	3.990	0.046	8.542	0.003
肿瘤位置	6.003	0.050	0.686	0.710
临床分期	6.808	0.009	2.198	0.138
手术方式	0.852	0.356	1.503	0.220
切缘情况	1.685	0.194	11.753	0.001
Ki-67 阳性率	4.718	0.030	4.196	0.041

性别、首发症状至确诊时间、肿块切缘阳性率及 Ki-67 阳性率与 ACC 的复发相关($P < 0.05$)。女性、首发症状至确诊时间 < 3 个月、切缘阴性、Ki-67 阳性率 < 30%, 复发可能性较小。

2.3 多因素分析

鼻腔鼻窦 ACC 患者生存率影响因素的多因素分析显示性别、首发症状至确诊时间、Ki-67 阳性率可作为评价鼻腔鼻窦 ACC 患者生存的独立危险因素,见表 3。首发症状至确诊时间、切缘情况、Ki-67 阳性率可作为评价鼻腔鼻窦 ACC 患者复发风险的独立危险因素,见表 4。

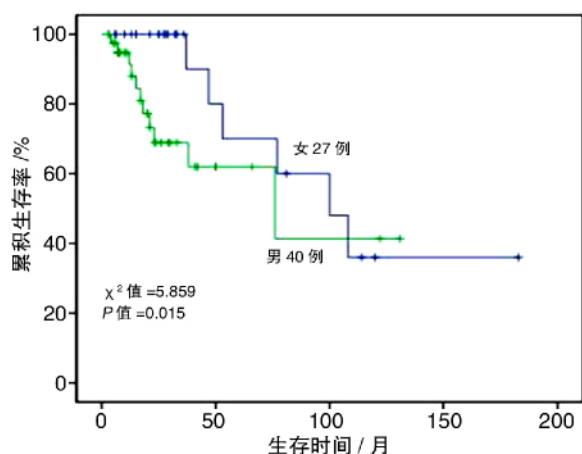


图 1 性别的 Kalpan-Meier 曲线比较

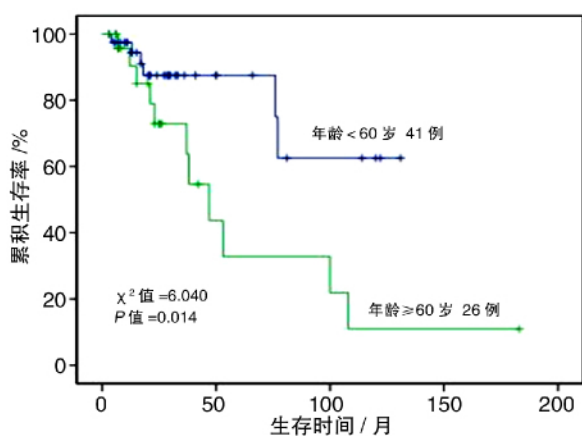


图 2 年龄的 Kalpan-Meier 生存曲线比较

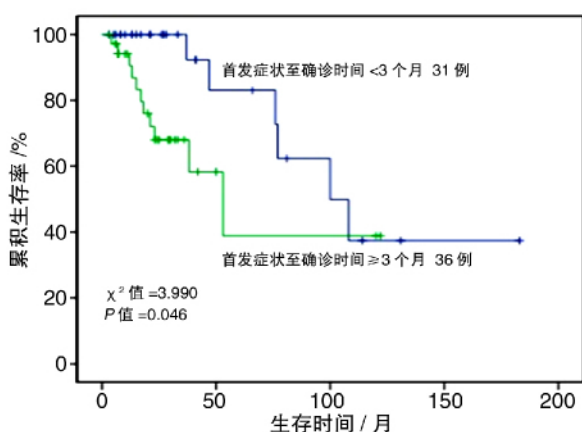


图 3 首发症状至确诊时间的 Kalpan-Meier 生存曲线比较

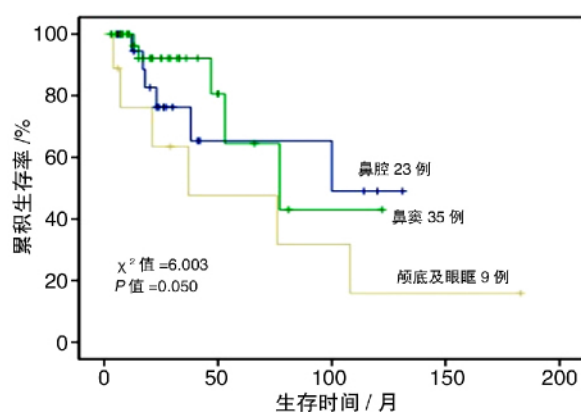


图 4 肿瘤位置的 Kalpan-Meier 生存曲线比较

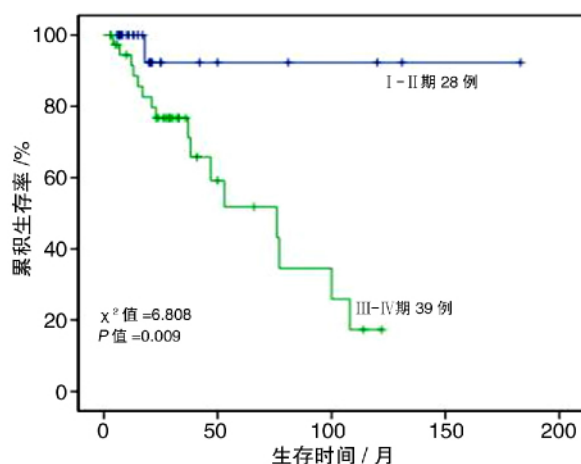


图 5 临床分期的 Kalpan-Meier 生存曲线比较

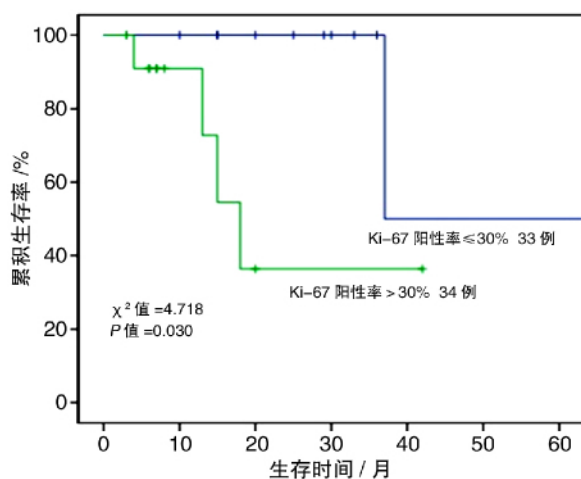


图 6 Ki-67 阳性率的 Kalpan-Meier 生存曲线比较

3 讨论

ACC 是一种相对罕见的恶性肿瘤,占头颈部恶性肿瘤的 1%,唾液腺肿瘤的 10%^[5],主要发生于大小涎腺,易发生局部复发及远处转移,淋巴转移不常见,能长期带瘤生存。手术完整切除为其主要的治疗方式,特别是对早期肿瘤,可产生良好预后;其次放射治疗是普遍接受的治疗方式,但尚无

表 3 鼻腔鼻窦 ACC 患者生存率影响因素的多因素分析

临床因素	回归系数	标准误	Wald 值	P	OR	95.0%CI
性别	2.536	0.775	10.717	0.001	12.627	2.767~57.627
首发症状至确诊时间	0.110	0.047	5.583	0.018	1.117	1.019~1.224
Ki-67	0.111	0.027	17.379	0.000	1.117	1.060~1.177

表 4 鼻腔鼻窦 ACC 患者复发率影响因素的多因素分析

临床因素	回归系数	标准误	Wald 值	P	OR	95.0%CI
首发症状至确诊时间	0.075	0.033	5.354	0.021	1.078	1.012~1.149
切缘情况	1.883	0.841	4.747	0.029	0.160	0.031~0.832
Ki-67	0.083	0.031	7.031	0.008	1.087	1.022~1.156

可靠的预期数据来客观评判辅助放疗对长期生存的贡献^[1]。

本研究中鼻腔鼻窦 ACC 患者男 40 例,女 27 例,全组男女比例 3:2,年龄 20~87 岁,中位年龄 50 岁。单因素分析显示女性、年龄<60 岁患者预后较好,女性患者复发可能性小,多因素分析显示性别可作为预测鼻腔鼻窦 ACC 预后的独立危险因素。女性患者复发及死亡风险均较男性低,而年龄越大死亡风险越高。

鼻腔鼻窦 ACC 患者的早期症状主要为鼻塞、头痛、鼻出血或涕中带血。因其缺乏特异性临床表现,故易造成误诊误治,导致确诊时已是疾病中晚期,预后不佳。本组病例中患者首发症状至最终确诊时间为 1 周~3 年,究其原因是对本病认识不足。单因素分析显示,首发症状至确诊时间越短,患者预后较好,复发可能性小,多因素分析显示,首发症状至确诊时间可作为评价鼻腔鼻窦 ACC 生存及复发情况的独立危险因素。鼻腔鼻窦 ACC 分期主要依靠 TNM 分期,结合 CT、MRI 及术中所见进行临床分期,临床分期可提示患者预后,临床分期越晚期,患者预后越差。但临床分期对肿瘤是否复发的预测意义不大。因鼻腔鼻窦 ACC 患者早期症状不典型,缺乏对疾病认识,造成疾病确诊时首发症状已长期存在。而首发症状至确诊时间越长不仅提示复发风险而且增加死亡风险,因此应增强对此疾病的宣传,尽可能做到早发现,早治疗,改善患者预后。

ACC 可原发于鼻腔、鼻窦,并沿解剖结构向周围膨胀性生长,向上可侵及颅底,向下可侵及硬腭、牙槽骨,向外可侵及眼眶、翼腭窝及翼内、外肌,向内可侵及鼻中隔及对侧鼻腔,向前可侵及面部皮下组织,向后可侵及蝶骨翼突内侧板、翼突外侧板。CT 表现为团块状软组织密度影,密度欠均匀,临近周围骨质可呈溶骨性破坏,与周围组织分解不清,边界稍模糊,增强扫描呈不均匀轻至中等强化。MRI 呈不规则团块状等或稍长 T1 稍长或长 T2 信

号,黑水像呈混杂稍高信号,压脂像呈稍高信号,DWI 弥漫受限呈稍高或高信号,注射造影剂后可呈现均匀或不均匀强化。肿瘤直径越大,侵及范围越广或肿瘤侵及颅底或眼眶时,预后较差。因此早期明确诊断疾病能明显改变患者预后,临床医生应加强对鼻腔鼻窦 ACC 的认识。

鼻腔鼻窦 ACC 手术径路有鼻内镜手术及鼻外切口两种方式。根据肿瘤大小、侵及状况、患者一般状况等选择不同的手术方式。Wardas 等^[6]认为鼻内镜手术对鼻腔鼻窦 ACC 患者是一种有效的微创方法。肉眼观肿瘤表面可有脓性分泌物或干痂,为粉红色或暗红色光滑质脆新生物,易出血,基底一般较广,呈菜花样生长,切面呈鱼肉状,有或无明显包膜,与周围组织一般无明显粘连,可侵蚀压迫骨质至变薄吸收,亦可侵蚀附着动脉或沿动脉壁生长。手术方式对患者预后及复发无明显差异($P>0.05$)。因此,鼻内镜手术可作为鼻腔鼻窦 ACC 的优选手术方式。术后肿块切缘阳性率对患者生存情况影响意义不大,但切缘阳性患者术后复发高,明显影响患者生活质量,因此完整切除肿瘤,可改善患者生存质量($P<0.05$)。术后辅助性放疗主要根据临床分期、组织学类型、是否阳性切缘、是否有阳性淋巴结等进行综合评估,Harrison 等认为术后辅助性放疗可对唾液腺恶性肿瘤的合适患者提供优良的局部控制,而另有研究否定了术后辅助性放疗的意义,认为其对患者复发及预后无明显意义^[7-8]。本研究发现完整切除肿物后是否进行辅助性化疗对鼻腔鼻窦 ACC 患者的预后及复发无明显影响($P>0.05$),术后辅助性放疗的意义有待商榷。

细胞增殖抗原 Ki-67 广泛应用于癌组织病理学,可作为多种肿瘤的预防、早期预测及预后评价的指标^[9]。Ki-67 高表达为影响鼻腔鼻窦 ACC 预后及复发可能的独立危险因素。Park 等^[10]以 Ki-67 阳性率>7%即作为 Ki-67 高表达的标准,认为高表达的 Ki-67 可作为预测 ACC 的独立危险因

素。本文以 Ki-67>30% 作为评价 Ki-67 是否高表达的界点。本组病例中 Ki-67 阳性率的算数平均数为 29.58%，中位数为 30%，因此本文认为选择 30% 作为 Ki-67 高表达的界点最为恰当。Ki-67 阳性率越高，患者预后越差，复发可能性越大。针对 Ki-67 高表达患者，应缩短复查周期，延长复查时间，延长无瘤生存时间，尽可能改善患者生存质量及预后。

目前，针对鼻腔鼻窦 ACC 的放疗和手术作用有限，目前针对转移患者没用明确的治疗方案，由于缺乏可用细胞系及明确标记物，关于 ACC 的治疗方面的研究存在限制。最新研究发现，神经髓样干细胞可作为 ACC 的主要靶点，针对此进行了系统性单剂细胞毒性方案、组合细胞毒性方案、目标疗法等的临床试验，日前 selinexor、eribulin、pembrolizumab 等药物正在进行 II 期临床试验^[11]。正在进行的临床试验大多是针对成纤维细胞生长因子受体信号传导通路或其他信号通路的试剂，最近的遗传分析发现 ACC 中存在复发性的染色体 6:9 异位产生的 MYB: NFIB 基因融合及几种突变，导致癌蛋白的过度表达，基于最近测序的肿瘤基因疗法仍在研发中^[12]。

综上所述，临床医生应增加对鼻腔鼻窦 ACC 的认识，尽可能早期诊断，对于预后差及复发风险高的患者，做好预防及复查工作，尽可能改善患者预后。

参考文献

- [1] SHEN W, SAKAMOTO N, YANG L. Model to predict cause-specific mortality in patients with head and neck adenoid cystic carcinoma: a competing risk analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24: 2129–2136.
- [2] AMIN M B, GREENE F L, EDGE S B, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. *2017*, 67: 93–99.
- [3] 汤钊猷. 鼻腔鼻窦恶性肿瘤[M]//迟放鲁, 王德辉, 现代肿瘤学. 3 版. 上海: 复旦大学出版社, 2014: 1294–1300.
- [4] CICCOLALLO L, LICITRA L, CANTU G, et al. Survival from salivary glands adenoid cystic carcinoma in European populations [J]. *Oral Oncol*, 2009, 45: 669–674.
- [5] COCA-PELAZ A, RODRIGO J P, BRADLEY P J, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck—An update[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51: 652–661.
- [6] WARDAS P, TYMOWSKI M, PIOTROWSKA-SEWERYN A, et al. Endoscopic approach to the resection of adenoid cystic carcinoma of paranasal sinuses and nasal cavity: case report and own experience[J]. *Eur J Med Res*, 2015, 20: 97.
- [7] HARRISON L B, ARMSTRONG J G, SPIRO R H, et al. Postoperative radiation therapy for major salivary gland malignancies[J]. *J Surg Oncol*, 1990, 45: 52–55.
- [8] JANG S, PATEL P N, KIMPLE R J, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37: 3045–3052.
- [9] SOBECKI M, MROUJ K, COLINGE J, et al. Cell-cycle regulation accounts for variability in ki-67 expression levels[J]. *Cancer Res*, 2017, 77: 2722–2734.
- [10] PARK S, NAM S J, KEAM B, et al. VEGF and Ki-67 Overexpression in Predicting Poor Overall Survival in Adenoid Cystic Carcinoma[J]. *Cancer Res Treat*, 2016, 48: 518–526.
- [11] YARBROUGH W G, PANACCIONE A, CHANG M T, et al. Clinical and molecular insights into adenoid cystic carcinoma: Neural crest-like stemness as a target[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2016, 1: 60–77.
- [12] DILLON P M, CHAKRABORTY S, MOSKALUK C A, et al. Adenoid cystic carcinoma: A review of recent advances, molecular targets, and clinical trials[J]. *Head Neck*, 2016, 38: 620–627.

(收稿日期: 2017-09-11)