

涎腺上皮—肌上皮癌临床病理分析

Clinicopathological Analysis of Epithelial-myoeplithelial Carcinoma of the Salivary Gland // ZHOU Lin-xia, WANG Yan-li, YAO Hong-tian

周林霞¹, 王艳丽², 姚洪田²

(1.海盐县人民医院, 浙江 海盐 314300;

2.浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310003)

摘要: [目的] 探讨涎腺上皮—肌上皮癌(EMC)的临床病理学特点。[方法] 回顾性分析3例涎腺 EMC 的临床病理资料及免疫组化特征。[结果] 显微镜下肿瘤组织均有上皮与肌上皮细胞形成较典型双套层结构。免疫组化内层表达上皮标记, 外层肌上皮细胞表达肌上皮标记。[结论] 涎腺 EMC 是一种少见的相对低级别的恶性肿瘤, 典型双套层结构具有诊断意义。

关键词: 涎腺; 上皮—肌上皮癌; 临床病理; 免疫组织化学

中图分类号: R730.261 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2012)08-0629-03

上皮—肌上皮癌 (epithelial-myoeplithelial carcinoma, EMC) 为好发于腮腺的低度恶性肿瘤, 在 WHO 涎腺肿瘤组织病理类型新分类中将其列为一种独立的肿瘤。本病极少见, 约占涎腺肿瘤的 1%, 发病年龄 13~89 岁, 以 50~70 岁多见。文章收集海盐县人民医院及浙江大学附属第一医院 2009 年 10 月至 2012 年 4 月的 3 例涎腺 EMC, 结合相关文献对其临床病理特点进行分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

病例 1, 男性, 53 岁, 因右耳后无痛性肿块渐大 2 年就诊, 彩超示右腮腺内探及混合性团块回声, 边界尚清, 分布欠均匀, CDFI 可见点状血流信号, 考虑多形性腺瘤可能。CT 平扫示右侧腮腺后部见团片状稍高密度影, 边缘不清, 形态不规则; 增强扫描示病灶不均匀强化, 边界不清。结合临床首先考虑混合瘤, 于海盐县人民医院全麻下行右腮腺肿块及腮腺浅叶摘除术+面神经解剖术。

病例 2, 男性, 73 岁, 无意中发现右耳后下区樱桃大小包块, 无局部疼痛麻木就诊。1 个月后当地彩超示右耳后不均偏低回声团, 周边多发淋巴结。MRI 检查示右腮腺可见一结节影, 边界清楚, 呈中度强化, 颈部未见明显肿大淋巴结。诊断右腮腺占位, 混合瘤首先考虑。于浙江大学附属第一医院行右腮腺肿块切除术+术中冰冻。术中可见肿块位于腮腺浅叶深面, 包膜完整, 表面呈结节状, 质地中等偏硬, 肿块后缘与

胸锁乳突肌粘连。术中冰冻示: 右腮腺基底细胞腺瘤, 不排除低度恶性可能。

病例 3, 女性, 81 岁, 因左耳下肿块缓慢增大 3 年余, 出现肿块疼痛、闭眼不全、口角歪斜等面瘫症状 1 周于浙江大学附属第一医院就诊, CT 扫描示左腮腺区不规则软组织肿块, 密度不均, 内可见点状钙化及斑片状低密度影, 肿块边缘呈分叶状, 增强扫描病灶明显强化, 后期强化尤为明显。诊断: 左侧腮腺肿块, 恶性肿瘤首先考虑。于全麻下行左腮腺恶性肿瘤扩大切除+左颈淋巴结清扫, 术中见左腮腺巨大肿块, 包绕面神经, 术中冷冻切片 2 次均为小块肿瘤组织, 第 1 次见黏液间质中密集上皮条索, 部分异型改变, 未见肿瘤包膜; 第 2 次仅见少许肿瘤组织伴明显坏死。

1.2 方法

送检标本均经 10% 中性福尔马林固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 3 μ m 切片, HE 染色及免疫组化染色, 光镜观察。

2 结果

2.1 肉眼观察

本组 3 例均为手术切除标本, 肿物大者 6.0cm \times 5.0cm, 小者 3.5cm \times 3.0cm。肿物质地中等或偏硬, 切面灰黄或棕色, 均呈结节状, 可见包膜, 病例 1 局部呈囊性。

2.2 病理组织学检查

本组 3 例术后均经常规切片 HE 染色。镜下见肿瘤由不同比例的两种细胞构成, 呈管状、分叶状、实性片状生长, 部分形成双层管状结构(图 1), 部分区出现囊性。双层管状结构的内层细胞较小呈立方形或矮柱状, 有致密的嗜酸性细颗粒状胞浆, 位于中心或基底部的细胞核小似闰管细胞, 这些细胞环绕并形成有空腔的小导管样结构。外层为单层或多层的卵圆形或多边形, 细胞边界清楚, 胞质呈特征性透明状, 细胞核呈空泡状, 稍偏中心腺管大小形态不一致, 部分管腔内有红染分泌物。呈大片巢状分布, 胞浆透明, 核分裂相均少见。巢间纤维组织间质分隔, 少量淋巴细胞浸润。本组病例 1 包膜尚完整, 局部呈囊性结构, 未见明显浸润, 但出现大片肿瘤坏死。病例 2、3 可见肿瘤组织呈浸润性生长, 病例 3 可见肿瘤坏死。肿瘤周边及颈部淋巴结清扫时均未见淋巴结转移。

通讯作者: 王艳丽, 主治医师, 硕士; 浙江大学医学院附属第一医院病理科, 浙江省杭州市庆春路 79 号 (310003); E-mail: tomatosmith@sina.com。

收稿日期: 2012-05-21; **修回日期:** 2012-06-21

2.3 免疫组化结果

免疫组化显示内层导管细胞呈细胞角蛋白 CK-7 (图 2) 和上皮膜抗原 EMA 阳性, CD117 在正常唾液腺上皮不表达, 但在本组肿瘤内层导管细胞中呈强阳性表达(图 3)。外层肌上皮细胞则显示平滑肌肌动蛋白 SMA (图 4)、p63 (图 5)、Calponin、S-100 等肌上皮标志物不同程度的表达; β -catenin 则着染于胞膜而胞核未见阳性表达(图 6)。Ki-67 指数轻度升高, 病例 3 较高, 达 40%。

3 讨论

EMC 发病的高峰年龄为 50~70 岁, 有女性好发趋势^[1], 女性约占 60%^[2]。EMC 最初被认为是成人的肿瘤, 但儿童也有报道^[3]。EMC 最常见于大涎腺, 主要为腮腺(60%), 也发生于颌下腺、小涎腺。其在乳腺和皮肤的对应肿瘤是腺肌上皮瘤^[1]。此肿瘤也有发生于上呼吸道以及下呼吸道如: 肺、支气管、气管、鼻腔、鼻咽以及泪腺、舌根等^[1,4,5]。EMC 可原发, 也可来自良性混合瘤或基底细胞腺瘤的恶变^[6]。两侧同时发生腮腺恶性肿瘤是极为罕见的。双侧恶性肿瘤最常见的是腺泡细胞癌, 也有报道 EMC 与涎腺导管癌^[7]、腺样囊性癌等的混合癌的存在, EMC 仅占有涎腺肿瘤的 1%, 而两侧同时发生 EMC 更为罕见, 仅见 1 例报道^[2], 且伴有畸形性腺瘤的既往

史。EMC 一般形成无痛性、缓慢增大的结节状肿块, 多无明显症状。临床及影像易误诊为多形性腺瘤。发生在小涎腺者常为溃疡性黏膜下结节, 边界不清。生长加快、面神经麻痹和/或相关的疼痛提示肿瘤有低分化区。

EMC 肿块为多结节或部分有包膜, 呈分叶状生长, 界限清楚, 切面灰黄或棕褐色, 质较硬。镜下肿瘤呈结节状, 可见两种肿瘤细胞按不同比例构成典型的双层管状结构, 管状结构由 PAS 阳性的透明的、嗜酸性基底膜样区呈带状围绕, 在实性区带状结构将透明细胞分隔。肿瘤细胞核分裂少见, 部分可见实体、管状、筛状及乳头状结构生长区域。肿瘤组织常伴有边缘浸润, 呈舌状侵犯周围实质, 形成由硬化性间质分隔的多发性肿瘤结节。有时可见神经和血管侵犯^[1]。肿瘤结节内的间质可稀少、疏松, 或呈黏液样、玻璃样、囊性或纤维性变。部分结节中央出现凝固性坏死。罕见情况下, 肿瘤中可出现鳞状分化、梭形细胞以及肿瘤性导管内层细胞的嗜酸性变。极少病例发生去分化, 破骨细胞样巨细胞的出现常提示高度浸润和早期转移^[6]。约 40% 的病例出现表面黏膜溃疡。

免疫组化染色内层上皮细胞 CK-7 及 EMA 均阳性; CD117 亦仅在腺上皮中阳性表达。周围透明细胞是相当大的多角形细胞, 具有丰富的水样透明胞浆。这些细胞具有肌上

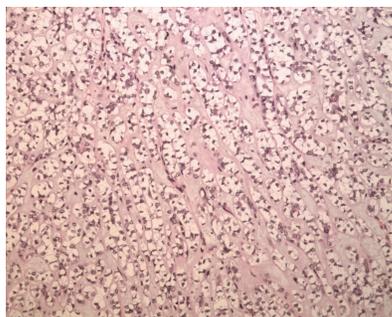


图 1 肿瘤组织呈典型的双层管状结构并见基底膜样结构包绕(HE×200)

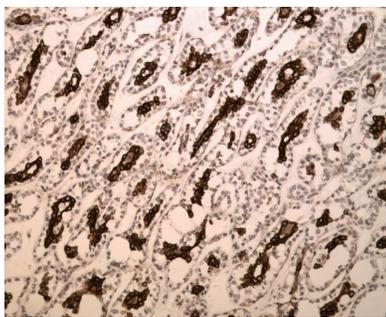


图 2 CK-7 在内层导管细胞中呈阳性表达(×200)

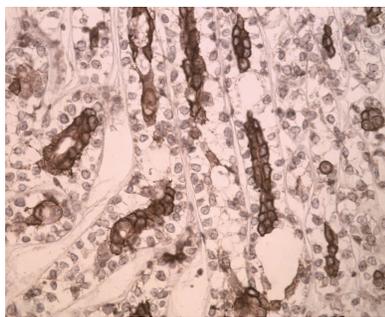


图 3 CD117 在内层导管细胞中呈强阳性表达(×400)

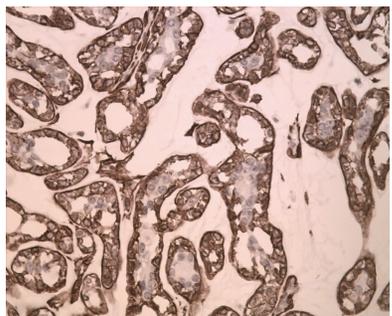


图 4 SMA 在外层肌上皮细胞中呈阳性表达(×400)



图 5 p63 在外层肌上皮细胞核中呈阳性表达(×200)

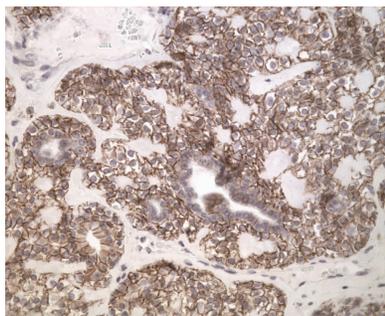


图 6 β -catenin 着染于胞膜而胞核未见阳性表达(×400)

皮的免疫表型和超微结构特征。肌上皮标记 SMA、p63、S-100、HHF35、GFAP 及 actin 等呈不同程度阳性表达。CK-Pan 在腺上皮及肌上皮中均表达。PAS 阳性染色的基底膜包绕肿瘤细胞巢,并呈器官样排列。van Tongeren 等^[2]进行免疫组化研究 EMC 肿瘤组织内层导管上皮细胞可显示 β -catenin 弥漫性核的阳性表达,但本组资料却仅显示 β -catenin 膜阳性表达,而未见核的阳性表达。因此 β -catenin 的核阳性表达是否与肿瘤的恶性程度及肿瘤的预后有关还需进一步研究。EMC 的确切起源尚不清楚,Corio 等^[8]认为起源于闰管。Muñoz 等^[9]则报道 EMC 肌上皮细胞显示 p27/kip-1 细胞质阳性,认为蛋白质 p27/kip-1 在这些肿瘤的发展中起着根本性的作用。

EMC 具有独特的组织结构——两层上皮细胞呈同心圆或双层管状排列,内层细胞单层腺管样,具有透明胞质的外层肌上皮细胞异型性不明显,有丝分裂相少见。本组 2 例行术中冷冻切片,病例 2 的区域形态结构类似基底细胞腺瘤,不能除外基底细胞腺瘤恶变可能;病例 3 因取材有限,送检仅少量局部组织,未见典型诊断性双层细胞结构,且此癌少见,又由于组织细胞冷冻变形,术中时间紧迫未能明确诊断。

极少数病例可以出现较大程度核的非典型性,比较明显的实性结构以及常见核分裂的区域转化,提示肿瘤可以发展为高级别的 EMC。这种现象伴有明显的侵袭性的行为。据报道,极少数病例去分化形成低分化癌,不再被认为是 EMC,也可进展为肌上皮癌^[1]。

EMC 的鉴别诊断包括所有的以透明细胞为主构成的原发性涎腺肿瘤,如透明细胞癌、肌上皮癌、嗜酸细胞瘤、腺样囊性癌、黏液表皮样癌等。而结合一组有用的免疫组化标志物,如腔源上皮标志物 CK、EMA、CD117 以及肌上皮标志物 p63、SMA、Calponin、S-100、HHF35、GFAP 及 actin 等,能非常好地显示 EMC 典型双层腺管样结构,有助于 EMC 的诊断。与转移性肾透明细胞癌和甲状腺癌的鉴别可以结合免疫组化 CD10 和高分子量细胞角蛋白,以及甲状腺球蛋白。

EMC 为低度恶性肿瘤,但起源尚不明确。本组 3 例随访至今无复发。由于肿瘤局部 42% 的复发率和 10% 低转移潜能的倾向,一个完整的涎腺切除术是 EMC 惟一和最好的治疗

方法,术后辅以放疗可能会有效地防止局部复发^[2]。

参考文献:

- [1] Cheuk W, Chan JKC. 高松源译.涎腺肿瘤[A]. Fletcher CDM. 肿瘤组织病理学诊断[M]. 第 3 版. 北京:北京大学医学出版社, 2009. 291-292.
- [2] van Tongeren J, Creyten DH, Meulemans EV, et al. Synchronous bilateral epithelial-myoeplithelial carcinoma of the parotid gland: case report and review of the literature[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009, 266(9): 1495-1500.
- [3] Rosenfeld A, Schwartz D, Garzon S, et al. Epithelial-myoeplithelial carcinoma of the lung: a case report and review of the literature[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2009, 31(3): 206-208.
- [4] 郑金锋, 马淑芳, 景洪标, 等. 气管上皮—肌上皮癌的临床病理学观察[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(3): 261-264.
- [5] Peters P, Repanos C, Earnshaw J, et al. Epithelial-myoeplithelial carcinoma of the tongue base: a case for the case report and review of the literature[J]. Head Neck Oncol, 2010, 2(1): 4.
- [6] 赵世英. 腮腺上皮肌上皮癌 1 例[J]. 口腔颌面外科杂志, 2009, 19(5): 378.
- [7] Kainuma K, Oshima A, Suzuki H, et al. Hybrid carcinoma of the parotid gland: report of a case (epithelial-myoeplithelial carcinoma and salivary duct carcinoma) and review of the literature[J]. Acta Otolaryngol, 2010, 130(1): 185-189.
- [8] Corio RL, Sciubba JJ, Brannon RB, et al. Epithelial-myoeplithelial carcinoma of intercalated duct origin. A clinicopathologic and ultrastructural assessment of sixteen cases[J]. Surg Oral Med Oral Pathol, 2001, 53(1): 280-287.
- [9] Muñoz G, Felipo F, Marquina I, et al. Epithelial-myoeplithelial tumour of the lung: a case report referring to its molecular histogenesis[J]. Diagn Pathol, 2011, 6(1): 71.