

# 颌下腺癌在多形性腺瘤中预后因素分析

陈超, 王佳峰, 赵坚强, 葛明华

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

**摘要:** [目的] 分析颌下腺起源的癌在多形性腺瘤中(CXPA)的预后及其影响因素, 探讨其合理治疗。[方法] 回顾性分析 25 例颌下腺起源的 CXPA 的临床及随访资料。所有患者均行原发灶根治性手术切除, 8 例接受了术后放疗。[结果] 全组复发转移率为 52.0%, 5 年总体生存率和肿瘤相关生存率分别为 48.0% 和 53.9%。单因素分析结果显示病理分级、T 分期、淋巴结转移和临床分期对颌下腺 CXPA 生存率的影响有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 侵袭性对生存率的影响接近有统计学意义 ( $P = 0.092$ )。COX 多因素分析显示: 淋巴结转移与颌下腺 CXPA 的生存率有关 ( $P < 0.05$ )。[结论] 淋巴结转移是颌下腺 CXPA 的独立预后因素。根治性手术以及合理的术后放疗是其治疗的主要方法。

**关键词:** 涎腺肿瘤; 颌下腺; 癌在多形性腺瘤中; 预后

**中图分类号:** R739.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)06-0461-05

## Prognostic Factors of Carcinoma ex Pleomorphic Adenoma (CXPA) from Submandibular Gland

CHEN Chao, WANG Jia-feng, ZHAO Jian-qiang, et al.

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

**Abstract:** [Purpose] To investigate the prognostic influencing factors of carcinoma ex pleomorphic adenoma (CXPA) arisen from submandibular gland, and the reasonable treatment for it. [Methods] Clinical and follow-up data of 25 cases with CXPA of submandibular gland were analyzed retrospectively. All the cases underwent radical resection and in which 8 cases accepted postoperative radiotherapy. [Results] The overall recurrence was 52.0%, and 5-year overall survival and tumor-related survival were 48.0% and 53.9% respectively. Univariate analysis showed that histological grading, T staging, lymph node metastasis and clinical staging were prognostic influencing factors with statistical significance ( $P < 0.05$ ). Invasiveness seemed impacting on prognosis but without statistical significance ( $P = 0.092$ ). COX multivariate analysis showed that lymph node metastasis had impact on CXPA's survival ( $P < 0.05$ ). [Conclusion] Lymph node metastasis is an independent prognostic factor for CXPA of submandibular gland. Radical resection and reasonable postoperative radiotherapy are the predominant treatment methods.

**Subject words:** salivary gland neoplasms; submandibular gland; carcinoma ex pleomorphic adenoma; prognosis

癌在多形性腺瘤中 (carcinoma ex pleomorphic adenoma, CXPA) 是一种罕见的恶性肿瘤, 约占涎腺恶性肿瘤的 5%~15%, 被认为是恶性程度较高的涎腺肿瘤。CXPA 的发病机制、病理学特性及临床预后因素还不甚明了。由于发病率低, 相关研究较少, 且大多数集中于腮腺来源的肿瘤, 针对颌下腺来源的 CXPA 研究则更少。本文回顾性分析了 25 例颌下腺 CXPA 的临床和随访资料, 探讨其预后及其影响因素, 为其合理治疗提供依据。

**通讯作者:** 陈超, 主治医师, 硕士; 浙江省肿瘤医院头颈外科, 浙江省杭州市半山桥广济路 38 号 (310022); E-mail: lancet2000@msn.com。

**收稿日期:** 2013-03-11; **修回日期:** 2013-04-22

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

1999 年 1 月~2007 年 12 月期间浙江省肿瘤医院头颈外科共初治了 29 例颌下腺起源的 CXPA。其中 3 例初诊时伴远处转移或不可切除病变未行根治性治疗, 1 例治疗后失访未纳入研究。余 25 例均行根治性手术治疗, 并经组织病理学确诊纳入此项研究。

男性 16 例, 女性 9 例, 男女比例 1.8:1; 年龄 29~86 岁, 中位年龄 54 岁。既往有多形性腺瘤 (pleomorphic adenoma, PA) 手术切除病史 4 例 (16.0%)。

按照第 7 版 AJCC 分期标准进行临床分期, I 期 2 例(8.0%), II 期 6 例(24.0%), III 期 6 例(24.0%), IV 期 11 例(44.0%)。参照 WHO 标准,根据侵袭性的不同将 CXPA 分为 3 种亚类:①非侵袭性癌(non-invasive CXPA),是指肿瘤的恶性成分局限在包膜内;②微侵袭性癌(minimally invasive CXPA):肿瘤的恶性成分超出包膜的距离 $\leq 1.5\text{mm}$ ;③侵袭性癌(invasive CXPA):肿瘤的恶性成分超出包膜的距离 $> 1.5\text{mm}$ 。我们对病理切片进行重新分析,非侵袭性癌 4 例(16.0%),微侵袭性癌 1 例(4.0%),侵袭性癌 20 例(80.0%);术后病理证实有淋巴结转移 9 例(36.0%);病理分级低级别 7 例(28.0%)、中高级别 8 例(32.0%)、高级别 10 例(40.0%);恶性成分比例 $> 50\%$ 的为 20 例(80.0%), $\leq 50\%$ 的为 5 例(20.0%)。本组 CXPA 恶性成分的组织学亚型包括导管癌、非特异性腺癌、肌上皮癌、腺样囊性癌、黏液表皮样癌和鳞状上皮癌共 6 种,其中导管癌最为常见共 13 例(52.0%),其次为非特异性腺癌 5 例(20.0%)。

## 1.2 治疗方法

25 例患者均行原发灶根治性手术切除(颌下腺连同受累邻近组织完整切除),其中 2 例切除受累皮肤,3 例切除受累下颌骨。23(92.0%)例患者接受了颈淋巴结清扫,其中 11 例行改良性颈淋巴结清扫术,12 例行择区域性颈淋巴结清扫术(I~III 区或 I~IV 区)。共 8 例(32.0%)接受术后放疗(其中 2 例同步放化疗),采用外照射,剂量为 50~70Gy,平均 62.5Gy。术后 1 例接受辅助化疗,化疗方案为顺铂+氟尿嘧啶。

## 1.3 随访

自手术之日开始随访,随访至患者死亡日期或截止日期 2012 年 12 月 31 日,全组随访时间 14~112 个月,中位随访 51 个月。

## 1.4 统计学处理

应用 SPSS13.0 进行统计分析。计数资料采用 $\chi^2$ 检验或精确概率法,Kaplan-Meier 法计算生存率,预后价值判断采用 Log-Rank 对数秩检验,Cox 比例风险模型进行多因素分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 复发转移情况

随访过程中,25 例患者中 13 例(52.0%)出现复

发或转移,局部区域复发 11 例(44.0%),远处转移 6 例(24.0%),其中 4 例(16.0%)复发和远处转移均有。11 例局部区域复发患者中 6 例局部复发,3 例淋巴结复发,2 例局部和淋巴结均有复发。最常见转移部位为肺(3 例),肝转移、骨转移和脑转移各 1 例。CXPA 不同病理分级、侵袭性和临床分期的复发转移率差异有统计学意义,而不同 T 分期和有无淋巴结转移的复发转移率差异接近有统计学意义。8 例 I、II 期患者仅有 1 例出现复发转移,复发转移率为 12.5%,而 17 例 III、IV 患者有 12 例复发转移,复发转移率为 70.6%,差异具有统计学意义( $P=0.007$ )。5 例非、微侵袭 CXPA 均未出现复发转移,明显低于侵袭性 CXPA 的 65.0%( $P=0.015$ )。病理分级越高,复发转移率也越高,差异具有显著性( $P=0.022$ )。T<sub>1,2</sub> 期和 T<sub>3,4</sub> 期复发转移率分别为 33.3%和 69.2%,有淋巴结转移组和无淋巴结转移组的复发转移率分别为 77.8%和 37.5%, $P$  值分别为 0.073 和 0.053,接近有统计学差异(Table 1)。

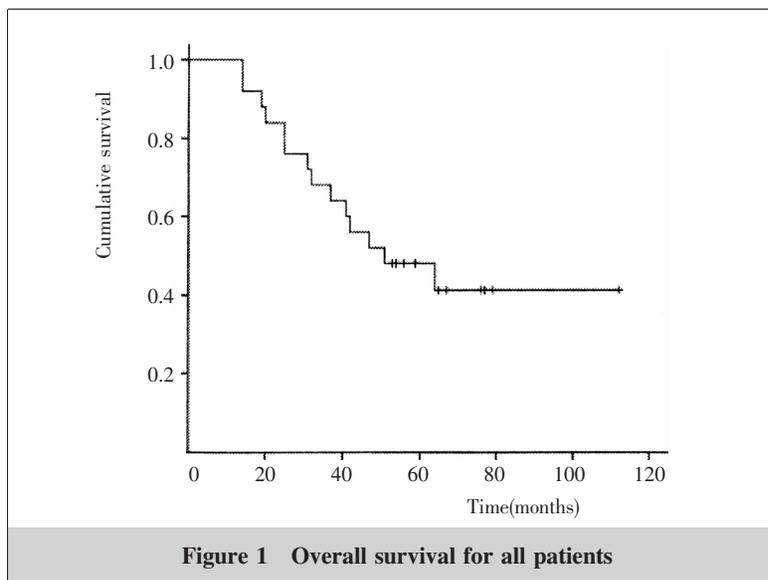
## 2.2 生存情况

截止到随访日期,死亡 14 例(56.0%),死于 CXPA 11 例,死于其他原因 3 例,带瘤生存 1 例。Kaplan-Meier 法计算 3 年、5 年总体生存率为 68.0%和 48.0%;3 年、5 年肿瘤相关生存率为 71.6%和 53.9%(Figure 1)。单因素分析结果显示病理分级、T 分期、淋巴结转移和临床分期对生存率的影响有统计学意义(Table 2),低、中高级别和高级别 CXPA 的 5 年生存率分别为 66.7%和 20.0%( $P=0.002$ )。T<sub>3,4</sub> 期和 T<sub>1,2</sub> 期 5 年生存率分别为 30.8%和 69.2%( $P=0.035$ ),有淋巴结转移组和无淋巴结转移组的 5 年生存率分别为 11.1%和 68.8%( $P < 0.001$ )。I、II 期和 III、IV 期 5 年生存率分别为 87.5%和 29.4%( $P=0.003$ )。非、微侵袭 CXPA 的 5 年生存率为 80.0%,高于侵袭性 CXPA 的 40.0%, $P$  值为 0.092,接近有统计学意义(Figure 2)。而年龄、性别、恶性类型和恶性成分比例对生存影响无统计学差异。

将单因素分析有意义或可能影响 CXPA 生存率的变量病理分级、侵袭性、恶性成分比例、T 分期和淋巴结转移引入 Cox 模型进行多变量分析(临床分期因与 T 分期和淋巴结转移线性相关,未纳入分析),结果显示只有淋巴结转移一个变量纳入了 COX 模型,淋巴结转移是颌下腺 CXPA 的独立预后因素, $P=0.001$ ,相对危险度为 7.484,95%CI:2.379~23.545。

**Table 1 Analysis of prognostic factors of 25 patients with CXPA in submandibular gland**

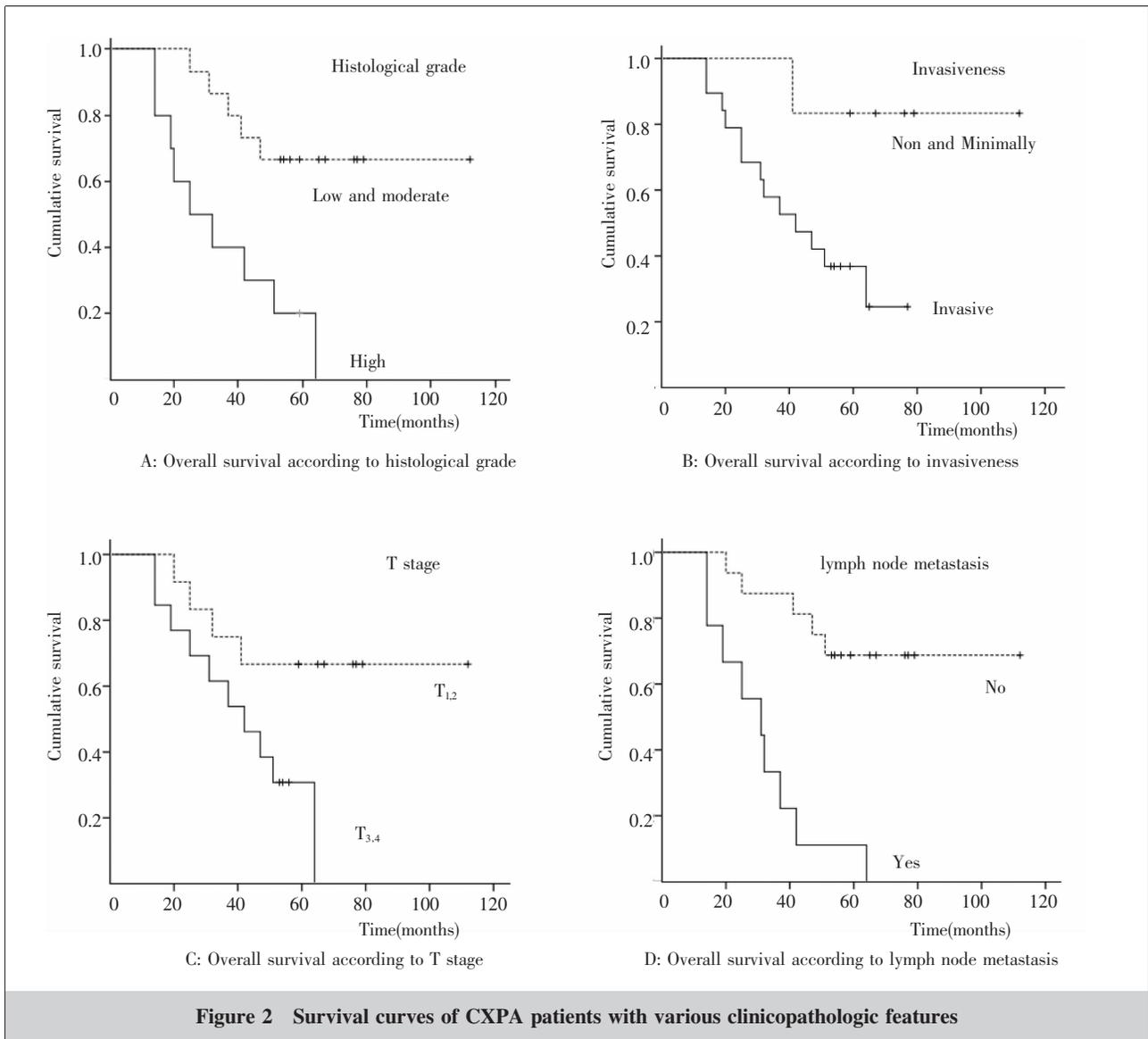
Variables	n	Recurrence and metastasis (%)	P	5-year survival rate(%)	P
Age(years)					
<55	14	8(57.1)	0.561	57.1	0.378
≥55	11	5(45.5)		36.4	
Gender					
Male	16	9(56.3)	0.571	56.3	0.278
Female	9	4(44.4)		33.3	
PA operation history					
No	21	12(57.1)	0.322	42.9	0.219
Yes	4	1(25.0)		75.0	
Malignant component					
Duct carcinoma	13	7(53.8)	0.848	46.2	0.647
Others	12	6(50.0)		50.0	
Histological grade					
Low and moderate	15	5(33.3)	0.022	66.7	0.002
High	8	8(80.0)		20.0	
Invasiveness					
Non and minimally	5	0(0.0)	0.015	80.0	0.092
Invasive	20	13(65.0)		40.0	
Carcinomatous component					
<50%	5	1(20.0)	0.160	80.0	0.312
>50%	20	12(60.0)		40.0	
T stage					
T <sub>1,2</sub>	12	4(33.3)	0.073	66.7	0.035
T <sub>3,4</sub>	13	9(69.2)		30.8	
Lymph node involvement					
No	16	6(37.5)	0.053	68.8	<0.001
Yes	9	7(77.8)		11.1	
Clinical stage					
I、II	8	1(12.5)	0.007	87.5	0.003
III、IV	17	12(70.6)		29.4	



### 3 讨论

根据 WHO 头颈肿瘤新分类标准, 恶性多形性腺瘤分为 3 种类型: 癌在多形性腺瘤中 (carcinoma ex pleomorphic adenoma, CXPA)、癌肉瘤 (carcinosarcoma) 和转移性多形性腺瘤 (metastasizing pleomorphic adenoma)<sup>[1]</sup>。CXPA 是指上皮性恶性肿瘤成分发生在原发或复发的多形性腺瘤中; 癌肉瘤是由癌和肉瘤成分混合构成, 又称真性恶性混合瘤; 转移性多形性腺瘤是组织学形态上良性的混合瘤却发生局部或远处的转移。实际上 CXPA 占据绝大多数, 后两种类型相当罕见, 文献多为个案报道。我们科近十年诊治的颌下腺恶性多形性腺瘤均为 CXPA, 尚无癌肉瘤和转移性多形性腺瘤。CXPA 发病率低, 约占涎腺恶性肿瘤的 5%~15%<sup>[2-4]</sup>。CXPA 是由不同比例的多形性腺瘤和恶性成分构成, 由于部分 CXPA 的良性成分较少和恶性成分类型的多样性, CXPA 容易被漏诊, 其发病率可能被低估<sup>[5]</sup>。本组病例中, CXPA 好发于中老年, 男性多于女性, 这同两项较大研究相同<sup>[6,7]</sup>, 但也有研究显示女性多发<sup>[8,9]</sup>。

多数文献认为 CXPA 恶性程度高, 容易发生转移, 预后较差。尽管如此, 各家报道的生存率有所差异, 最近的一篇综述显示 5 年生存率为 30%~75%, 可能是因各研究中病例的分期和非侵袭性癌的病例有所差别所致<sup>[3]</sup>。本组 25 例颌下腺 CXPA 的 5 年总体生存率为 48.0%, 复发和转移是主要的治疗失败原因。同多数肿瘤一样, TNM 分期和病理分级是颌下腺 CXPA 预后有效的预测因素, 分期越晚代表肿瘤负荷越大, 病理分级越高意味着恶性程度越高, 因而生存率往往越低。有些研究显示淋巴结转移是 CXPA 首要的预后因素<sup>[10]</sup>, 本研究中 9 例淋巴结转移患者 7 例出现



**Figure 2 Survival curves of CXPA patients with various clinicopathologic features**

复发转移,仅 1 例存活 5 年以上,多因素分析更是显示淋巴结转移是颌下腺 CXPA 的独立预后因素,因此我们也支持淋巴结转移是 CXPA 最重要的预后因素。

根据癌成分在包膜外的侵袭程度,CXPA 可分为非侵袭性癌、微侵袭性癌和侵袭性癌。侵袭性癌最为常见,胡宇华等<sup>[6]</sup>报道了 152 例原发性涎腺 CXPA,其中 106 例(69.7%)是侵袭性癌,本组侵袭性癌占 80%。非侵袭性癌标志着多形性腺瘤恶变的开始,但恶性成分仍局限在包膜内。尽管对微侵袭性癌的定义有所争论,但现行的 WHO 标准将 1.5mm 作为微侵袭性癌和侵袭性癌区分节点。多数文献认为侵袭性是 CXPA 的重要预后因素,非侵袭性癌和

微侵袭性癌一般表现为良性生物学过程,很少出现复发转移<sup>[7,11]</sup>。本研究中 4 例非侵袭性癌和 1 例微侵袭性癌初诊时均无淋巴结转移,随访过程也均未出现复发转移,除 1 例死于心肌梗塞外,其余均存活。尽管生存分析未能显示侵袭性对生存的影响有统计学意义,但 *P* 值接近 0.05,这可能跟样本量较小有关。

CXPA 恶性成分类型具有多样性,几乎各种腮腺癌的病理类型均有报道,其中非特异性腺癌、导管癌和肌上皮癌较为常见<sup>[6-8]</sup>。本组 25 例颌下腺 CXPA 中,包括 6 种病理类型,而导管癌最为常见,占据一半左右。关于恶性成分的病理类型与预后的关系尚存争论,Katabi 等<sup>[9]</sup>研究认为肌上皮亚型 CXPA 复发率较高,而 Olsen 等<sup>[12]</sup>研究并没发现不同病理亚

型之间预后有所差异。我们比较了导管癌与非导管癌的生存情况,并没有发现差异,而其他类型之间,因病例数均较小,难以比较。

同其他类型涎腺恶性肿瘤一样,目前手术治疗仍是颌下腺 CXPA 最重要的治疗手段<sup>[13]</sup>。颌下腺连同受累组织的完整切除是其标准术式。颌下腺必须完整切除,切忌单纯肿瘤切除,否则难以保证安全边界。受累的邻近组织,如皮肤、下颌骨和口底肌也需切除。颌下腺 CXPA 容易发生淋巴结转移,本组常规病理显示 36% 的患者有淋巴结转移,而隐匿性转移可能更高,且淋巴结转移是 CXPA 最重要的预后因素,因此我们建议对颌下腺 CXPA 常规行颈淋巴结清扫。对 cN<sup>+</sup> 患者行根治性或改良根治性清扫,对 cN<sub>0</sub> 患者行 I~III 或 I~IV 区择区性清扫。尽管非侵袭性或微侵袭性癌很少出现颈淋巴结转移,但侵袭性需术后病理判断,术前很难估计,因此常规行颈淋巴结清扫是比较安全的。由于 CXPA 发病率较低,关于术后放疗在 CXPA 作用的研究较少,更缺乏前瞻性研究。Chen 等<sup>[10]</sup> 研究回顾性分析 63 例 CXPA, 结果发现术后放疗能改善局部控制率,但这并没有转化成生存率的获益。在我们治疗中心,一般建议对有预后不良因素如局部晚期、腺外侵犯、有淋巴结转移、病理分化差和切缘阳性等进行术后放疗。而对早期、非侵袭性癌单独手术就已足够。当然,术后放疗能使哪些患者真正受益尚需更高级别的证据。

## 参考文献:

- [1] Thompson L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours[J]. *Ear Nose Throat J*, 2006, 85(2): 74.
- [2] Gnepp DR. Malignant mixed tumors of the salivary glands: a review[J]. *Pathol Annu*, 1993, 28(Pt 1): 279-328.
- [3] Antony J, Gopalan V, Smith RA, et al. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a comprehensive review of clinical, pathological and molecular data [J]. *Head Neck Pathol*, 2012, 6(1): 1-9.
- [4] Wahlberg P, Anderson H, Björklund A, et al. Carcinoma of the parotid and submandibular glands—a study of survival in 2465 patients[J]. *Oral Oncol*, 2002, 38(7): 706-713.
- [5] Zbaren P, Zbaren S, Caversaccio MD, et al. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: diagnostic difficulty and outcome [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 138(5): 601-605.
- [6] HU YH, LI J, LI L, et al. Malignant pleomorphic adenoma of salivary gland: a clinicopathologic study of 161 cases [J]. *Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2007, 23(1): 43-47. [胡宇华, 李江, 李蕾, 等. 涎腺恶性多形性腺瘤 161 例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2007, 23(1): 43-47.]
- [7] Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases[J]. *Hum Pathol*, 2001, 32(6): 596-604.
- [8] Lütters JC, Wittekindt C, Streppel M, et al. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland. Study and implications for diagnostics and therapy [J]. *Acta Oncol*, 2009, 48(1): 132-136.
- [9] Katabi N, Gomez D, Klimstra DS, et al. Prognostic factors of recurrence in salivary carcinoma ex pleomorphic adenoma, with emphasis on the carcinoma histologic subtype: a clinicopathologic study of 43 cases [J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(7): 927-934.
- [10] Chen AM, Garcia J, Bucci MK, et al. The role of postoperative radiation therapy in carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(1): 138-143.
- [11] Brandwein M, Huvos AG, Dardick I, et al. Noninvasive and minimally invasive carcinoma ex mixed tumor: a clinicopathologic and ploidy study of 12 patients with major salivary tumors of low (or no?) malignant potential [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1996, 81(6): 655-664.
- [12] Olsen KD, Lewis JE. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a clinicopathologic review[J]. *Head Neck*, 2001, 23(9): 705-712.
- [13] Chen ZX, Zhang Q, Guo ZM, et al. Clinical analysis of salivary malignant pleomorphic adenoma: a report of 95 cases [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2006, 25(9): 1144-1148. [陈志兴, 张诠, 郭朱明, 等. 95 例涎腺恶性多形性腺瘤的临床分析[J]. *癌症*, 2006, 25(9): 1144-1148.]