

DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 201503013

· 短篇论著 ·

# 25 例大涎腺淋巴上皮癌临床分析

利伟军<sup>1</sup>, 傅向军<sup>2</sup>, 刘华盛<sup>2</sup>, 黄健男<sup>2</sup>

(1. 广州市南沙区第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 511470; 2. 广东省第二人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510317)

**摘要:** **目的** 探讨大涎腺淋巴上皮癌(lymphoepithelial carcinoma, LEC)的病因、流行病学、诊断及治疗, 进一步提高诊治率。**方法** 回顾性总结 1982 ~ 2008 年经病理证实的 25 例 LEC 的临床资料, 所有患者接受了外科手术, 4 例因术前已发生面瘫而行腮腺 + 面神经切除, 行保留面神经的腮腺浅叶切除术 7 例, 行腮腺大部分切除术 6 例, 行腮腺全切除术 5 例, 行颌下腺全切 3 例, 其中因肿瘤位置高深切除困难而断离下颌骨升支 3 例。颈上、中部淋巴颈清扫术 21 例; 根治性淋巴清扫术 4 例。全组患者术后接受放疗 50 ~ 70 Gy。分析其临床表现、诊断、治疗及预后。**结果** 25 例患者中腮腺 LEC 22 例, 颌下腺 LEC 3 例, 均为单侧腺体发病; 除 2 例未做 EB 病毒血清学检查外, 其余患者血清学检查结果显示 EBV-VCA-IgA、EBV-EA-IgA、EBV-DNA 阳性率分别为 95. 6% (22/23)、78% (18/23)、60% (14/23)。术后随访 2 ~ 4 年, 1、3、5 年总生存率分别约为 96% (24/25)、78% (18/25)、52% (13/25); 主要死亡原因为远处转移和肿瘤复发。**结论** LEC 的发生与 EB 病毒感染可能有密切关系, 组织病理学表现酷似未分化型鼻咽癌, 确诊前需详细检查鼻咽部必要时活检以排除转移病灶, LEC 颈淋巴结转移率较高, 局部侵袭强, 手术宜行局部广泛切除和颈淋巴结清扫, 术后辅助放射治疗。

**关键词:** 大涎腺淋巴上皮癌; EB 病毒; 外科学  
中图分类号: R739. 91      文献标识码: A      文章编号: 1007 - 1520 (2015) 03 - 0220 - 05

## Clinical analysis of lymphoepithelial carcinoma of major salivary glands ( Report of 25 cases )

LI Wei-jun, FU Xiang-jun, LIU Hua-sheng, HUANG Jian-nan

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the Sixth People's Hospital of Nansha District, Guangzhou City, Guangzhou 511470, China)

**Abstract:** **Objective** To study the etiology, epidemiology, diagnosis and treatment of lymphoepithelial carcinoma (LEC) in major salivary glands. **Methods** 25 cases with pathologically confirmed LEC of major salivary glands were collected. All patients received surgical treatment. Parotidectomy combined with facial nerve dissection was performed in 4 cases with preoperative facial paralysis. With reservation of facial nerve, parotid superficial lobectomy was performed in 7 cases, subtotal parotidectomy in 6, total parotidectomy in 5, total resection of submandibular gland with amputation of mandibula in 3. Functional neck lymph dissection including superior and middle parts was performed in 21 cases and radical neck lymph dissection in 4 cases. Their clinical data including clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis were analyzed retrospectively. **Results** All of the cases, LEC was confirmed in parotid of 22 and submandibular gland of 3. They were all unilateral. All patients except 2 received Epstein-Barr virus serological examination. The examination showed positive results of EBV-VCA-IgA in 22 (95. 6%), EBV-EA-IgA in 18 (78%), and EBV-DNA enzyme in 14 (60%). All patients received postoperative radiotherapy of 50 to 70 Gy. The 1-, 3-, 5-year survival rates were 96% (24/25), 78% (18/25) and 52% (13/25) respectively. Main causes of death were systemic metastasis and local recurrence. **Conclusions** The development of LEC may closely related with Epstein-Barr virus infection. The histopathologic findings of LEC strongly resemble those of undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. Therefore, detailed examinations (including pathologic examination if necessary) of nasopharynx must be emphasized before confirming

作者简介: 利伟军, 男, 主治医师。  
通信作者: 黄健男, Email: hjngzs@126.com

diagnosis for eliminating metastatic focus. With high cervical lymph node metastasis rate and strong local aggressiveness, combination of enlarged local resection, neck lymph dissection and postoperative radiotherapy should be recommended in the treatment of LEC.

**Key words:** Major salivary gland, lymphoepithelial carcinoma; Epstein-Barr virus; Surgery

涎腺淋巴上皮癌 (lymphoepithelial carcinoma, LEC) 是一种少见的特殊类型的恶性肿瘤, 发病率低, 临床特征不明显, 临床报道较少。我科收治源于涎腺淋巴上皮癌 25 例, 结合文献复习回顾性总结报道如下。

## 1 材料与方法

1982 ~ 2008 年间经我院病理学确诊的 22 例腮腺 LEC 和 3 例颌下腺 LEC。确诊时所有病例已排除鼻咽部和其他部位来源的转移癌。本组病例均为单侧腺体发病, 其中男 11 例, 女 14 例; 年龄 18 ~ 74 岁, 35 岁以上中老年患者占多数 (22/25)。本组 25 例患者术前均采用彩色 B 超探测原发灶和转移灶, 其中 17 例采用 MRI 和/或 CT 扫描检查详细了解肿瘤局部情况以给初拟术式提供依据 (图 1、2)。术前或术中原发肿瘤组织和颈淋巴清扫术标本均做病理检查, 所有患者除 2 例未做 EB 病毒血清学检查外, 其余患者均接受 EB 病毒血清学检查 (EBV-VCA-IGA, EBV-EA-IGA, EBV-DNA)。4 例患者因术前已发生面瘫而行腮腺 + 面神经切除, 行保留面神经的腮腺浅叶切除术 7 例; 行腮腺大部分切除术 6 例; 行腮腺全切除术 5 例; 行颌下腺全切 3 例。因肿瘤位置高深切除困难而断离下颌骨升支 3 例。所有患者接受了原发灶切除及同侧颈淋巴清扫术, 其中 21 例以快速切片为据, 上下两端淋巴结阳性者均再向上或下扩大清除淋巴结直至阴性, 清除范围颈淋巴 I、II、III 区 10 例; I、II 区 11 例均为保留颈内静脉, 胸锁乳突肌, 副神经的功能性清扫; 根治性淋巴清扫术 4 例。本组有 8 例患者接受术中瘤床植入氟尿嘧啶化学粒子 100 mg, 所有患者术后接受放疗 50 ~ 70 Gy。

## 2 结果

本组 25 病例均采用彩色 B 超探测, 结果提示均可发现原发灶和转移灶但不够直观和精确, 而其中 17 例同期采用 MRI 或/和 CT 扫描则清楚显示原

发灶和转移灶肿瘤, 尤其是在咽旁间隙向颅底发展的肿瘤明显优势于 B 超; 其中原发灶最大者 6.5 cm × 3.5 cm; 最小者 1.5 cm × 1.0 cm, 转移淋巴结多为单个或多个结节状或呈串状; 部分病变融合呈团, 增强扫描不均匀强化, 部分病灶内可见无强化囊变区, 表现各异, 缺乏明确诊断的特征性。25 例患者涎腺肿瘤组织被确诊为 LEC, 术前, 术中病理学确诊有同侧淋巴结转移性癌 10 例, 而颈淋巴清扫术后增加至 15 例, 实际颈淋巴结转移率 60% (15/25)。原发灶病理镜下所见 (图 2): LEC 组织内均有大量成熟小淋巴细胞浸润, 部分区域甚至完全被增生的淋巴组织取代。在淋巴组织间可见低分化或未分化癌细胞呈条索状、小巢状或片状排列, 或单个散在。癌细胞呈浸润性生长, 细胞异型性明显。增生的小淋巴细胞弥漫于癌细胞间, 其中杂有少量浆细胞。癌细胞间尚可见残存的腺泡及腺管或伴良性淋巴上皮病变背景。肿瘤浸润性强, 部分侵犯神经及腺体周围组织, 较大的癌细胞巢中可见小片坏死。EB 病毒血清学检查结果显示: EBV-VCA-IGA, EBV-EA-IGA, EBV-DNA 阳性率分别为 95.6% (22/23); 78% (18/23); 60% (14/23)。全组病例 1 年以上随访, 术后 2 ~ 4 年有 5 例局部复发而再次手术, 1、3、5 年生存率分别约为 96% (24/25); 78% (18/25); 52% (13/25); 主要死亡原因为远处转移和肿瘤复发。

## 3 讨论

### 3.1 命名

涎腺淋巴上皮癌目前命名尚有争议, 亦可称为恶性淋巴上皮病、伴有基质浸润的未分化癌、淋巴上皮瘤样癌; 而在 WHO 头颈肿瘤分类第 3 版将其更名为涎腺淋巴上皮癌 (LEC)<sup>[1]</sup>, 80% 发生于腮腺, 其次是颌下腺, 本组病例和文献报道一致, 男女性别无明显差异, 发病年龄为 10 ~ 86 岁, 尤好发于 35 ~ 50 岁年龄组。Nagao T 等 (1996) 流行病学调查显示本病有明显的人种及地理分布特点, 格陵兰土著人群和中国南部沿海地区人群 LEC 发病率明显高于其他地区。本组病例也符合这一发病特

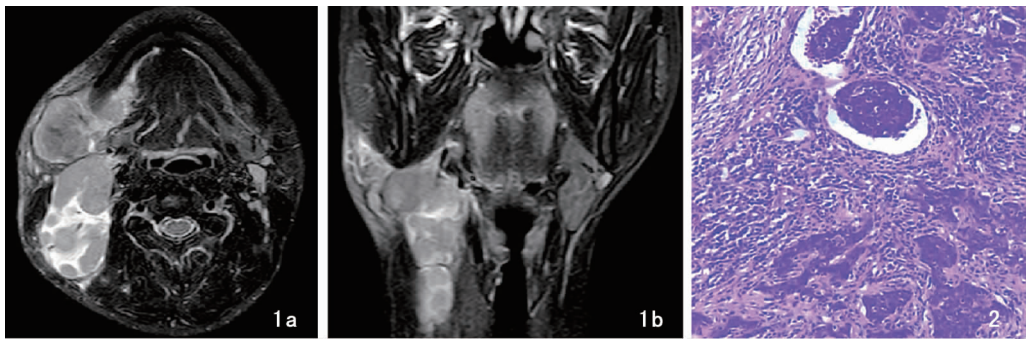


图 1 术前 MRI 影像学检查 a:水平位增强扫描示病灶不均匀强化,部分病灶内可见无强化囊变区;b:冠状位示右侧颈部、右侧颌下见多发大小不等的结节状异常信号影,纵行排列呈串状达颈根部;部分病变融合呈团 图 2 肿块纤维淋巴组织内见巢片状、梁索状结构肿瘤浸润,瘤细胞合体状,核呈空泡状,核仁明显,少数瘤巢内伴有坏死,P63、CK/pan( + ),Ki-67 增殖指数约 50% ~ 60% (免疫组化 × 100)

点。该瘤多发于单侧腺体,本组中 25 例均为单侧腺体发病。肿瘤的边界一般清楚,但活动度较差,早期的面瘫很少发生,晚期肿瘤可与深部组织或皮肤固定,约 2/3 的患者可出现局部疼痛或压痛。肿瘤一般呈膨胀性生长,大部分包膜不完整,较少累及皮肤。该肿瘤多发生区域淋巴结转移,远处转移少见。LEC 来源于导管上皮基本成为共识,但其发病机制还不确切,EBV 和 HIV 为其致病因素的研究越来越受关注。Hamilton-Dotoit 等(1991 年)的研究显示 EBV 与 LEC 的密切相关性仅见于爱斯基摩人和南部中国人,而白种人 LEC 中并未检测到 EBV;Terry 等(1991 年)回顾分析了 60 例美国淋巴上皮病患者却发现 38 例与 HIV 感染相关<sup>[2]</sup>;本组病例尚未发现 HIV 感染,研究结果提示无论 EBV 还是 HIV 都可能成为致病因素但不是唯一。

3.2 病因

在未分化型鼻咽癌(UNPC)中,EB 病毒的致病作用已被大多数学者认同。经 PCR、原位杂交和同位素探针标记证实 EB 病毒也存在于 LEC 肿瘤细胞内,而未见存在增生的淋巴组织和残存的良性腺上皮组织内,且 EB 病毒感染先于肿瘤恶性克隆性增生,表明 EB 病毒可能与癌细胞有长期持续的密切关系,在肿瘤发生过程中扮演致病性角色,本组 EB 病毒血清学检查结果支持这一论点。研究表明:UNPC 和 LEC 的发生都具有较明显的地域性和种族性,两者在病理组织形态学上也极为相似,涎腺导管上皮细胞可成为 EB 病毒持续感染的场所,EB 病毒可通过唾液分泌进入口腔及咽部,EB 病毒感染促进了淋巴上皮病恶变或直接导致淋巴上皮癌的发生<sup>[3]</sup>。EB 病毒与 UNPC 在 LEC 的发生发展中存在某种相同的作用机制或/和遗传因素,使鼻咽黏膜

上皮细胞和涎腺导管上皮细胞对 EB 病毒具有易感性,EB 病毒感染及其基因表达产物对涎腺 LEC 发生与发展起了一定的作用,使之发展为具有相同病理形态特征的 LEC。

3.3 影像学检查

MRI、CT 扫描可以明确肿瘤的部位,范围与周边的关系以及淋巴结状态,给手术实施和放疗定位提供帮助,但对明确诊断缺乏特征性,仍需依靠病理学检查。在未有颈部淋巴结肿大的情况下,增强和平扫状态下它所表达的与临床更多见的多形性腺瘤影像学形态十分相似,本组有 4/5 的病例术前尚未考虑到 LEC 诊断。肿瘤穿刺细胞学检查安全,重复性好,常可起到微创方式以明确诊断作用,但由于穿刺涂片自身缺乏组织结构和 LEC 细胞主,间质比例不一,分布不均,组织内均有大量成熟淋巴细胞浸润,部分区域甚至完全被增生的淋巴组织取代,甚至还伴有良性病变背景的病理学特殊性,直接影响了 LEC 穿刺细胞学检查准确性,容易发生误诊或漏诊,叶为民等<sup>[4]</sup>研究发现术前穿刺细胞学检查诊断符合率仅为 22.2%。大涎腺术前活检容易发生种植,播散或伤及面神经,一般情况应尽量避免,术中快速冰冻切片可明确诊断。LEC 与 UNPC 在组织学形态、地区流行性、与 EBV 相关性、及预后方面均有极大的相似之处,病理上 LEC 与 UNPC 在病理形态学上难以区别,因此在确定 LEC 之前应仔细检查鼻咽部必要时活检,常规 EB 病毒血清学检查有重要意义,后者与免疫组化均有助于鉴别诊断腺外转移性未分化癌、恶性淋巴瘤、淋巴上皮性涎腺炎等疾病。

3.4 治疗

LEC 的治疗是以手术治疗为主体的综合治疗。局部广泛的手术治疗对减少或避免复发、提高生存

率起重要作用,在处理腮腺原发灶时原则上应保留面神经功能以求术后有较好的生活质量,这给术者就提出了更高要求,重点在于解剖分离面神经,可采用逆行分离法(从末梢追踪到主干),或顺行解剖法(从主干追踪到末梢),两种方法各有利弊可根据术者习惯和肿瘤实情而定。但如果面神经有严重的粘连,浸润,颜色改变甚至穿瘤而过或者已经发生面瘫,此时则需牺牲面神经。本组有 5 例术后 2~4 年原发灶复发可能与术中因勉强保留面神经而可能遗留残灶有关,用肿瘤短期内复发或转移来作为维持面神经功能的代价是不值得的。基于 LEC 侵袭性较强的生物学特性,发生在腮腺深叶的 LEC 可累及咽旁后隙的颈内动脉和颈内静脉及后组颅神经,当术前影像学已发现有累及报告时,术中宜首先解剖颈动脉鞘,切开二腹肌,将颈内动脉和颈内静脉及后组颅神经充分暴露,在直视下切除肿瘤,谨防致命性大出血发生和颅神经损伤。由于下颌骨的位置对术野的暴露有明显的限制,巨大的深叶肿瘤切取确有困难时,下颌骨升支截断后可使术野空间有较大提高,根据我们的经验,除了具有完整包膜的良性肿瘤,其他肿瘤上缘高于 C2 平面,则下颌骨截断在所难免。下颌骨的截断方式主要以有利于充分暴露术野,完整切除肿瘤为目的,但同时还要充分兼顾下牙槽神经的功能。根据肿瘤的位置、粘连程度及术中抬起下颌骨阻力因素,可灵活选用截骨方式,以充分显露该间隙。如图 3 所示 1、2、3 方式可在口腔外截骨,为 I 类切口,可减少或避免了术野感染;4、5 方式操作涉及到口腔内,为 II 类切口,增加了感染和口底漏机会;1、3、4、5 方式可保留下牙槽神经的功能,提高了患者术后生活质量。本组采用截骨方式 1(2 例)方式 4(1 例),可有效保留了下牙槽神经的功能<sup>[5]</sup>。

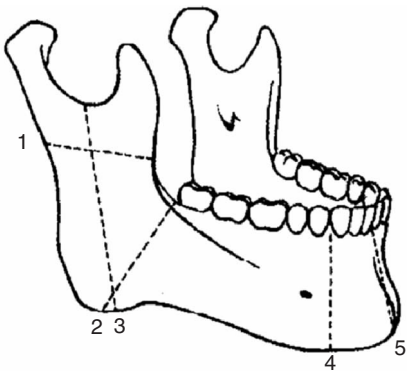


图 3 下颌骨截断示意图 1:下颌孔上水平截骨;2:下颌角区截骨;3:下颌升支垂直截骨;4:下颌颏孔前下颌;5:下颌正中截骨

对于肿瘤固着于颈内、外动脉而无法解离,甚至延伸至颅底或颅内而无法血管重建的患者,可考虑非血管重建的肿瘤合并颈动脉切除术,为了避免颈动脉切除后严重的脑血管并发症,一般应选择 50 岁以下且能排除心、脑血管疾病患者,术前对患者能否耐受颈动脉切除的评估至关重要<sup>[6]</sup>。颌下腺 LEC 外科处理相对简单,但要注意避免与其毗邻关系密切的下颌缘支,舌及舌下神经的损伤。本组 25 例患者全部施行颈淋巴清扫,术前,术中病理学检查的意义在于确认肿瘤性质,有无转移,转移在哪一组以用于指导颈淋巴清扫范围,本组以快速切片为据,发现上下两端淋巴结阳性者均再向上或下扩大一站清除淋巴结直至阴性,清除范围颈淋巴 I、II、III 区 10 例;I、II 区 11 例均为保留颈内静脉,胸锁乳突肌,副神经的局部广泛的功能性颈清扫。本组确诊有同侧淋巴结转移性癌 10 例,而颈淋巴清扫术后却增加至 15 例,实际颈淋巴结转移率 60% (15/25);结果证实了约有 20% (5/25) 的隐匿颈淋巴转移灶。二腹肌上方的淋巴结区是个隐匿转移地带,常规的颈淋巴清扫这个区域是较少被关注的。而在腮腺深叶、舌及舌根的恶性肿瘤中这个地带往往早期发生转移而临床特征并不明显应高度重视。作者认为:即使术前影像学没有发现颈淋巴结肿大,涎腺 LEC 临床 N0 患者也有理由接受选择性颈淋巴清扫,可使近 1/5 的患者免于带瘤出院,颈淋巴清扫范围可适当扩大些这有利于减少复发,颈内静脉,带状肌如受累应一并切除。但目前在预防性颈淋巴清扫问题上尚存争议,不支持本文观点的学者蔡以理等<sup>[7]</sup>研究结果认为:行预防性颈淋巴清扫者的生存率及复发率并无明显改善,故不主张对临床及影像学未发现颈淋巴结转移的病例行预防性颈淋巴清扫术,可行临床观察。

氟尿嘧啶化学粒子是采用生物组织相容性良好的高分子固体缓释植入剂,在体内通过渗透-扩散机制释放出氟尿嘧啶,在 24、120 与 360 h 的氟尿嘧啶释放量分别为标示量的 15%~35%、40%~60% 与 75% 以上,在瘤内或瘤床植药可形成较高药物浓度,半衰期 15 d 以上;肿瘤部位一次植入产生的局部浓度约为静滴的 20~500 倍。减少了毒副作用,提高放疗敏感度,增加了肿瘤局控率,化学粒子配合放疗在治疗头颈鳞癌取得了令人鼓舞的效果<sup>[8]</sup>,本组 8 例患者接受了化学粒子瘤床植入,病例少,时间短,在此不做统计分析,不过作者认为对于术中瘤床植入和一些晚期病例的肿瘤内植入也不失一种补救

手段。LEC 较 UNPC 具有更高的放疗敏感性<sup>[2]</sup>, 本组 25 例患者全部行术后辅助放疗, 作者认为术后放疗有助于提高该病的局控率, 尽管在治疗上采取手术广泛切除加术后辅助放疗和化疗, 但远期效果并不理想, 本组统计总的 5 年生存率只有 52%, 可能这与患者入院时肿瘤分期不同有关, 或许某些处理方法还有待改进。总之, LEC 的治疗是以手术治疗为主体的综合治疗, 放疗及化疗也是必不可少的辅助治疗, 怎样使手术、放疗、化疗以及免疫甚至基因等治疗在 LEC 的综合治疗中最优化, 还需有更多的时间与研究积累。

#### 参考文献:

[1] Barns L, Everson JW, Reichart P, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours[M]. Lyon: IARC Press, 2005: 251 - 252.

- [2] 李旭东, 翦新春. 大涎腺淋巴瘤的临床分析[J]. 口腔颌面外科杂志, 2009, 19(2): 121 - 124.
- [3] 吴兰雁, 程瑁, 卢勇, 等. EB 病毒感染与涎腺良性淋巴瘤上皮病损恶变的关系[J]. 中华口腔医学杂志, 2004, 39(4): 291 - 293.
- [4] 叶为民, 竺涵光, 张志愿, 等. 36 例良、恶性淋巴瘤临床病理分析[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2007, 5(3): 188 - 194.
- [5] 侯敏, 柳春明, 步荣发, 等. 不同类型下颌骨截骨在咽旁肿瘤切除术中的应用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2005, 11(2): 109 - 111.
- [6] 傅向军, 黄健男, 张学辉, 等. 探讨非血管重建颈动脉切除术在头颈外科的应用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2013, 19(2): 105 - 109.
- [7] 蔡以理, 王中和, 陆顺娟. 手术联合放射治疗伴有淋巴样间质的未分化癌的疗效分析[J]. 上海口腔医学, 2002, 11(4): 310 - 313.
- [8] 黄健男, 肖平, 傅向军, 等. 间质化疗在头颈鳞癌放射治疗中的临床应用[J]. 中国医药导报, 2008, 5(16): 44 - 46.

(修回日期: 2014 - 11 - 13)

## · 消息 ·

### 第 14 期《中耳炎基础及临床研究诊治新进展》 国家继续教育项目暨《眩晕诊疗技术学习班》通知

西安交通大学第二附属医院(西北医院)耳鼻咽喉头颈外科病院及西安交通大学医学院人体解剖与组织胚胎学系联合举办的第十四期国家级继续医学教育项目"中耳炎基础及临床研究诊治新进展"【项目编号: 2015 - 07 - 01 - 168(国)】暨《眩晕诊疗技术学习班》【项目编号: 2015 - 58 - 15024】将于 2015 年 9 月 19 日 - 27 日在西安举办, 其中 26 日 - 27 日为眩晕诊疗技术学习班。学习班由许珉教授主持, 采取专家讲课、手术演示、录相观摩等方式进行教学。内容包括: 中耳及面神经显微解剖; 中耳炎分类、形成机理及病理新进展; 各型中耳炎的特点、治疗原则及手术方法; 鼓膜穿孔治疗及与中耳炎相关的颞骨侧颅底、面神经及听小骨影像诊断、常见眩晕疾病的诊断和治疗、VEMP 技术推广等。将聘请全国知名专家王正敏院士, 迟放鲁、孔维佳、高志强、吴皓、殷善开、黄魏宁、庄建华、张道宫等教授来学习班授课交流。

学习班授予国家级继续教育 I 类学分 10 分, 省级继续教育学分 3 分。注册费: 1000 元(含资料费), 尸头训练费: 1000 元(限名额 20 人)。食宿统一安排, 费用自理。报到时间: 2015 年 9 月 18 日, 欢迎来电垂询。联系人: 张晓彤, 杜小滢; 电话: 029 - 87679704 13609289780; Email: xjtu2yuanebh@tom.com; 报名方式: 来电及 Email 均可。

西安交通大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科病院  
西安交通大学医学院解剖教研室  
2015 年 5 月