

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322111

· 病案报道 ·

# 茎突前间隙唾液腺上皮-肌上皮癌 1 例并文献复习

王晟蕾, 李凤珍, 李腾飞, 彭浒, 刘环海, 廖建春

(海军军医大学第二附属医院 上海长征医院 耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200003)

中图分类号: R739.91

上皮-肌上皮癌(epithelial-myoepithelial carcinoma, EMC)是罕见的唾液腺恶性肿瘤,发病率不足所有唾液腺肿瘤的1%。EMC主要发生于大唾液腺,腮腺最常见,其次为小涎腺等,少见见于上颌窦、气管、喉、咽<sup>[1-2]</sup>。本文报道1例发生在茎突前间隙的唾液腺EMC,并结合相关文献对此病进行分析,探讨其临床表现、组织病理学特点及生物学行为,旨在借此提高对本病诊断与治疗的认知。

## 1 临床资料

患者,女,83岁,于2014年11月4日因吞咽异物感1年、加重2个月至我院行增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查,结果提示左侧茎突前咽旁间隙占位,患者未予重视及治疗。1个月后患者吞咽异物感渐进性加重,逐渐出现进食受限,无吞咽痛,于2014年12月4日入院拟行手术治疗。入院查体:神志清楚,两侧腮区无肿胀,颈部软、无抵抗,气管居中,无颈静脉怒张,颈部未触及肿大淋巴结,甲状腺未触及肿大;咽后壁黏膜充血增厚,左侧腭咽弓至软腭的咽侧壁明显隆起,左侧扁桃体及腭弓被推向中线,表面黏膜光滑,无破溃,无出血及分泌物,无压痛。鼻咽部MRI增强检查示:左侧茎突前咽旁间隙见类圆形异常信号影,呈T1低信号、T2高信号,内见更高信号影,大小约4.3 cm × 3.8 cm,咽腔受压内移,增强检查见不均匀明显强化(图1a、b)。

入院后完善术前检查、排除手术禁忌证后,于2014年12月8日在全身麻醉下行内镜辅助经口入

路咽旁间隙肿瘤切除术。术中见肿瘤包膜光滑完整,质地较硬。探查肿瘤大小及黏连情况,见肿瘤上极位于颅底静脉孔附近,外侧与颈动脉鞘紧贴,下极至扁桃体被膜下极处,内侧至咽后壁中线,肿瘤与周围组织粘连紧密。先用超声刀将肿瘤下极与内侧及周围组织仔细分离。随后将肿瘤钳夹住向内牵拉,将肿瘤外侧与颈动脉鞘之间仔细分离,将肿瘤上半部向下牵拉,使其离开颈静脉孔。观察无颈内静脉黏连,将肿瘤完整离断取出,术中送冷冻,示4侧切缘皆为阴性后留5 mm安全边界。手术顺利,术中出血约60 mL,术腔予强生可吸收止血纱布填塞后,放置负压引流。术后患者一般情况好,进食受限缓解,可自主进食,每日替硝唑漱口液漱口预防感染,无神经损伤或咬合能力下降等并发症,术后5 d拔除引流管。

术后病理诊断:咽旁间隙唾液腺EMC(左),切片苏木精-伊红(HE)染色示特征性多叶状分布的肿瘤细胞,呈巢状,可见典型双层腺管样结构,细胞轻-中度异型;肿瘤细胞间质玻璃样变,局灶钙化;高级别癌区域肿瘤细胞呈实性巢状生长方式,巢中央见坏死;细胞胞质丰富,透明或淡嗜酸性,异型性明显(图2a、b)。免疫组织化学染色示:Ki67(+, 2%)、CK(+), EMA(+), 癌胚抗原(+), p63(+), 钙调蛋白(+), CK14(+), CK19(+), C-erbB2(0), PAS(+), S100(+), CK7(+). 本例患者考虑患者年龄较大,暂未予放化疗等治疗。出院后患者于当地医院复查CT,每年电话随访。随访6年患者EMC原发部位未见复发,也未见肺、肝等远处转移。

基金项目:国家自然科学基金(81541038, 818670905, 81870702, 81770980, 81702643);上海市青年科技英才扬帆计划(16YF1403400);长征医院创新型临床科研项目(2020YLCYJ-Y23);长征医院金字塔人才工程(0907)。

第一作者简介:王晟蕾,女,在读硕士研究生。

通信作者:廖建春, Email: abliaojc@163.com

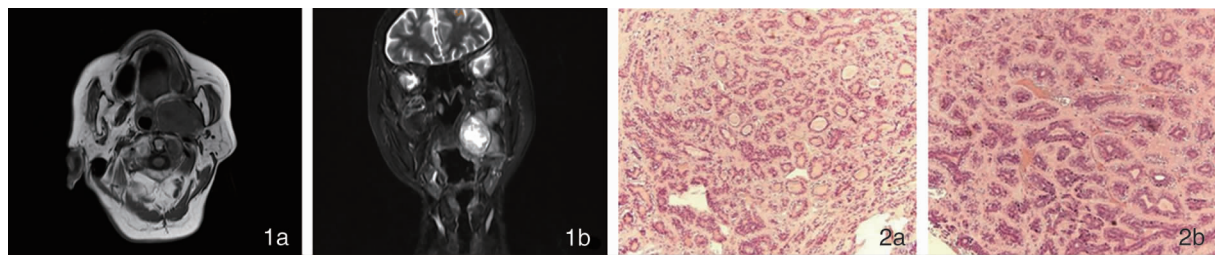


图1 鼻咽部术前 MRI 图片 1a:T1 加权像水平位; 1b:T2 加权像冠状位 图2 病理学检查图片 2a: HE  $\times 100$ ; 2b: HE  $\times 400$

## 2 讨论

EMC 是同时包含上皮细胞和肌上皮细胞结构的罕见唾液腺恶性肿瘤,1972 年由 Donath 等<sup>[1]</sup>首次报道,以往又被称为恶性肌上皮瘤、肌上皮癌等。EMC 约占唾液腺肿瘤的 1%,57% 左右来源于腮腺,其余来源于下颌下腺及小涎腺等。除头颈部外,EMC 也见于肺、乳房、支气管、纵隔和其他部位<sup>[2-4]</sup>。EMC 的女性发病率高,男女患者比例约为 1:1.6,平均患病年龄为 63.8 岁<sup>[5]</sup>,EMC 的发病率也被证实与较高的吸烟水平有关<sup>[6]</sup>。

### 2.1 临床及病理特征

EMC 临床早期表现为边界清晰的腺体局部肿块,呈多小叶或多结节生长模式<sup>[7]</sup>,边界清楚,生长速度缓慢,可无明显症状,淋巴结转移和远处转移率低<sup>[5,8]</sup>;病程较长或多次复发患者可表现为局部浸润生长,增长速度较快,可伴有局部疼痛、出血和感染<sup>[9]</sup>。其余症状与肿瘤发生部位有关,位于腮腺的 EMC 若侵犯面神经可引起麻木、疼痛或面瘫等,累及鼻腔的肿瘤可引起面部疼痛、肿胀、头痛、溢泪、鼻塞或鼻衄<sup>[10]</sup>。EMC 的 CT 和 MRI 检查多显示为内部不均匀或显著强化的肿块,无特异表现,不规则的肿块边缘和邻近结构的浸润提示为恶性肿瘤的可能<sup>[10-11]</sup>,有报道称 18F-脱氧葡萄糖螺旋 CT 扫描对评估具有高 Ki-67 表达的 EMC 的远处转移有效<sup>[12]</sup>。

在组织学上,EMC 由腺上皮细胞和肌上皮细胞以不同比例构成,具有上皮、肌源性分化的双重特征。经典组织学特征为双层管样或囊性样结构,即导管内层衬覆立方腺上皮细胞,外层为透明的肌上皮细胞,偶见实性结构,平均肌上皮/上皮比率为 1.8 至 4.3<sup>[7-8]</sup>。导管腔隙中含嗜酸性分泌物,其肌上皮细胞通常呈单层、多层排列,或片状增生,肿瘤细胞呈轻至中度核异型性,可见坏死。除此之外还

有多种组织学特征,包括筛状生长、基底样外观和皮脂腺分化等<sup>[7]</sup>,近年有关于 EMC 嗜酸性型、半透明型、皮脂腺细胞型、大汗腺分泌型 and 高级转化型等亚型的报道。3%~6% 的 EMC 病例中观察到以肌上皮成分多形性和坏死深染为特征的高级别转化,可比典型的 EMC 更易发生侵袭及远处转移<sup>[7-8]</sup>。

常规病理从组织形态学上考虑为肌上皮癌时,需进一步行免疫组织化学分析确诊。Angiero 等<sup>[13-15]</sup>利用低分子量细胞角蛋白和细胞角蛋白 116 来标记腺上皮细胞,同时使用 S100 蛋白、p63 蛋白、平滑肌肌动蛋白、腺管形成细胞上皮膜抗原、钙调蛋白及波形蛋白等一系列肌上皮标记物指标来确诊肌上皮癌。其中  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白对肌上皮细胞具有高度敏感性和特异性<sup>[7]</sup>,而 S100 蛋白和 p63 蛋白的特异性较低,同时在 EMC 中 B 淋巴细胞瘤/白血病-2 (Bcl-2) 蛋白和 CD117 蛋白也经常呈阳性,可协助诊断。Leopard 等<sup>[6]</sup>使用 Ki-67 抗体化学染色鉴定肿瘤细胞的增殖活性,恶性肌上皮癌细胞的增殖活性大于良性肌上皮癌,当 Ki-67 增值指数  $> 10\%$  时应考虑肌上皮癌可能,提示预后不良<sup>[2]</sup>。不同病例的 Ki-67 指数差异很大,其平均值为 16.9%~20.5%<sup>[7]</sup>。

同时基因突变的检测也有利于 EMC 的诊断。表皮生长因子和受体功能常在恶性上皮肿瘤中激活,通过丝裂原活化蛋白激酶信号通路和磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 两个主要通路来促进肿瘤增殖、侵袭、迁移等。在 EMC 中,丝裂原活化蛋白激酶信号通路中鼠肉瘤病毒癌基因的突变频率可高达 81.7%,常见的为 *Q61R* 基因突变<sup>[16-17]</sup>。且针对这一突变的特异性免疫组化染色在 EMC 中也具有高度敏感性和特异性<sup>[18]</sup>,此外 *Akt1* 基因突变也见于 EMC<sup>[16]</sup>。

咽旁间隙又分为茎突前间隙与茎突后间隙,茎突前间隙常见于涎腺源性肿瘤,而神经源性或转移性肿瘤常见于茎突后间隙<sup>[19]</sup>。由于 EMC 发病率

低,位于茎突前间隙内的EMC报道更少,国内相关病例不足10例。本例患者病理HE染色示特征性多叶状分布的肿瘤细胞,可见典型双层腺管样结构,高级别癌区域肿瘤细胞呈实性巢状生长方式,巢中央见坏死,异型性明显,且免疫组化指标S100、p63、腺管形成细胞上皮膜抗原和钙调蛋白等均为阳性,虽然Ki67指数仅为2%,但EMC诊断明确。茎突前间隙的涎腺肿瘤可源于腮腺深叶,也可源于迷走的小涎腺,本例患者瘤体解剖部位位于左侧茎突前间隙,考虑其组织学来源可能为腮腺。

## 2.2 治疗

EMC发病率低,缺乏治疗经验,还未有完整系统的治疗理论,目前普遍认为手术治疗彻底切除病灶是其首选方法,手术入路的选择取决于肿瘤的位置、大小、与周围血管神经关系。针对腮腺来源的EMC,若原发瘤体较小且远离面神经,可考虑仅切除原发灶,若为高级别癌变、肿瘤侵犯面神经或为局部复发病例,应完整切除肿瘤及受累面神经。若为鼻腔来源,则在开放或鼻内镜下进行保留安全边界的广泛的病变切除<sup>[10]</sup>。EMC区域淋巴结转移和远处转移并不常见,低于5%<sup>[10]</sup>,故早期不需要行选择性颈部淋巴结清扫,但对于腺体周围的淋巴结应建议一同切除。晚期肿瘤性质确定及邻近淋巴结肿大,可考虑行治疗性淋巴结清扫。影响肿瘤生物学行为的因素包括切缘阳性、神经血管及淋巴结浸润、坏死和肌上皮间变等<sup>[20]</sup>。据报道EMC的术后复发率为30%~50%,复发除与肿瘤浸润性生长、血行转移率高等有关外<sup>[16]</sup>,还与以往对该病的不熟悉、手术范围不够有关。

EMC患者是否需要放疗还未达成共识,目前认为肌上皮癌对放疗不敏感,仅接受手术治疗的患者与接受手术和辅助放疗患者的生存率没有显著差异<sup>[21]</sup>,但仍推荐对肿瘤大小>4 cm、有切缘残留、神经血管侵犯、淋巴结受累和复发性的肿瘤患者进行放疗<sup>[2,17]</sup>,且Ki-67指数高的患者,也被建议采取放疗<sup>[22]</sup>。辅助化疗在EMC中的作用也未有定论,一般当切缘阳性或接近阳性的唾液腺肿瘤患者总放疗剂量为65 Gy或更高时,应考虑在放疗基础上增加化疗<sup>[23]</sup>,术后化疗可能对于防止血行转移有一定作用<sup>[24]</sup>。有报道采用环磷酰胺+顺铂+阿霉素方案治疗来控制肺转移<sup>[2]</sup>,国内学者推荐环磷酰胺+顺铂+多柔比星/氮烯咪胺方案来缓解控制<sup>[25]</sup>,据报道<sup>125</sup>I治疗对EMC也有一定疗效,且预后良好<sup>[26]</sup>。本例患者为老年女性,EMC发生部位特殊,位于左

侧茎突前咽旁间隙内,查体腮腺及颌下腺区未有肿胀,MRI也未显示腮腺内有病变或转移,在治疗方面以手术为主,采用经口路径内镜辅助下咽旁间隙肿瘤切除术,在完整切除肿瘤,保护颈内静脉的同时确保安全边界,术前MRI及术中均未发现淋巴结转移与动静脉侵袭。考虑到本例患者年龄较大,肿瘤无区域转移或淋巴结受累,且Ki67增值指数较低,暂未予放化疗等治疗。术后随访6年,患者EMC未复发。

2018年的一项回顾分析中指出,将EMC所有来源部位都纳入分析后的5、10和20年的总生存率分别为72.7%、59.5%和38.3%<sup>[5]</sup>,不同于发病部位限于唾液腺的EMC高达91.3%、90.2%和80.7%的生存率报告<sup>[21]</sup>。原发肿瘤大小对生存率也有显著的影响,肿瘤大小>4 cm的患者较肿瘤大小<2 cm的患者生存率降低了38%<sup>[5]</sup>,且具有肌上皮间变性病理特征的患者预后较差<sup>[8]</sup>。总而言之,年龄<80岁、肿瘤大小<4 cm、无局部淋巴结或远处转移且接受手术治疗的患者的总体生存率提高<sup>[5]</sup>。

综上所述,EMC为唾液腺来源的发病率低的恶性肿瘤,临床表现与起源部位和范围有关,影像学无特异表现,诊断主要依靠病理与免疫组化结果,同时HRAS基因突变的检测对EMC也具有很高价值。目前还未有针对EMC的完整治疗体系,早期明确诊断与确保边界安全的切除术是控制EMC与改善预后的关键因素,相关淋巴结清扫可通过术前影像学评估来加以选择,以放疗和化疗等为辅助治疗,定期随访有助于延长患者生命与提高生活质量。同时因EMC易血行转移,应注意全身,特别是肺、肝等部位的CT复查。但放疗与化疗在EMC治疗中的作用还需大量病例积累及长期随访数据来证明。因为该例患者长期未到本院复查,仅在当地医院定期复查并保持电话随访,无术后影像对照资料。

## 参考文献:

- [1] Donath K, Seifert G, Schmitz R. Diagnosis and ultrastructure of the tubular carcinoma of salivary gland ducts. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the intercalated ducts[J]. Virchows Arch A Pathol Pathol Anat, 1972, 356(1): 16-31.
- [2] Wakasaki T, Kubota M, Nakashima Y, et al. Invasive myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma of the major salivary gland: two case reports[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 827.
- [3] Kim CH, Jeong JS, Kim SR, et al. Endobronchial epithelial-myoepithelial carcinoma of the lung[J]. Thorax, 2018, 73(6): 593-594.

- [4] 李天印, 郇旭辉, 李敬, 等. 来源鼻底的鼻腔肌上皮瘤1例[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(1): 95-97.
- [5] Gore MR. Epithelial-myoepithelial carcinoma: a population-based survival analysis[J]. BMC Ear Nose Throat Disord, 2018, 18: 15.
- [6] Leopard D, El-Hitti E, Puttasiddaiah P, et al. Twenty-seven years of primary salivary gland carcinoma in Wales: an analysis of histological subtype and associated risk factors[J]. J Laryngol Otol, 2022, 136(2): 167-172.
- [7] Nakaguro M, Nagao T. Epithelial-Myoepithelial Carcinoma[J]. Surg Pathol Clin, 2021, 14(1): 97-109.
- [8] Seethala RR, Barnes EL, Hunt JL. Epithelial-myoepithelial carcinoma: a review of the clinicopathologic spectrum and immunophenotypic characteristics in 61 tumors of the salivary glands and upper aerodigestive tract[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(1): 44-57.
- [9] Savera AT, Sloman A, Huvos AG, et al. Myoepithelial carcinoma of the salivary glands: a clinicopathologic study of 25 patients[J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(6): 761-774.
- [10] Lee YS, Sun MH, Paik SW, et al. Epithelial-myoepithelial carcinoma originating from a minor salivary gland in the nasal septum: A case report and literature review[J]. Medicine, 2020, 99(5): e19072.
- [11] Pisciole I, Morelli L, Falzone A, et al. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland, unusual malignancy radiologically simulating a benign lesion: case report[J]. Int Semin Surg Oncol, 2007, 4: 25.
- [12] Dzuko Kanga J, Leclere JC, Uguen A, et al. Case report: nasal cavity epithelial-myoepithelial carcinoma with high fluoro-D-glucose uptake on positron emission tomography/computed tomography[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 664520.
- [13] Angiero F, Sozzi D, Seramondi R, et al. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the minor salivary glands; immunohistochemical and morphological features[J]. Anticancer Res, 2009, 29(11): 4703-4709.
- [14] Furuse C, Sousa SO, Nunes FD, et al. Myoepithelial cell markers in salivary gland neoplasms[J]. Int J Surg Pathol, 2005, 13(1): 57-65.
- [15] Van Tongeren J, Creyten DH, Meulemans EV, et al. Synchronous bilateral epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland: case report and review of the literature[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009, 266(9): 1495-1500.
- [16] Urano M, Nakaguro M, Yamamoto Y, et al. Diagnostic significance of HRAS mutations in epithelial-myoepithelial carcinomas exhibiting a broad histopathologic spectrum[J]. Am J Surg Pathol, 2019, 43(7): 984-994.
- [17] Okuyama K, Michi Y, Kashima Y, et al. Epithelial-Myoepithelial Carcinoma of the minor salivary glands: Case series with comprehensive review[J]. Diagnostics, 2021, 11: 2124.
- [18] Nakaguro M, Tanigawa M, Hirai H, et al. The diagnostic utility of RAS Q61R mutation-specific immunohistochemistry in epithelial-myoepithelial carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2021, 45(7): 885-894.
- [19] 杨伟光, 赵冬丽, 曹华, 等. 60例咽旁间隙涎腺源性肿瘤的回溯性分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2021, 28(12): 727-731.
- [20] Roy P, Bullock MJ, Perez-Ordenez B, et al. Epithelial-myoepithelial carcinoma with high grade transformation[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(9): 1258-1265.
- [21] Vazquez A, Patel TD, D'aguillo CM, et al. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary glands: An analysis of 246 cases[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 153(4): 569-574.
- [22] Chaudhari P, Kaur J, Nalwa A, et al. Epithelial myoepithelial carcinoma of parotid gland[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 71(Suppl 1): 62-65.
- [23] Cerda T, Sun XS, Vignot S, et al. A rationale for chemoradiation (vs radiotherapy) in salivary gland cancers? On behalf of the REFCOR (French rare head and neck cancer network)[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2014, 91(2): 142-158.
- [24] Wang Z, Herrington B, Schwartz MR, et al. Myoepithelial carcinoma of the parotid gland metastatic to the kidney: case report and review of the literature[J]. Diagn Cytopathol, 2010, 38(4): 279-282.
- [25] 曾剑, 喻庆薇, 柳子川, 等. 涎腺恶性肌上皮瘤16例临床分析[J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(22): 1738-1741.
- [26] Zhang J, Zhen L, Zhang JG, et al. Iodine-125 brachytherapy for the treatment of a large parotid epithelial-myoepithelial carcinoma in a child[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2014, 43(12): 1431-1435.

(收稿日期:2022-04-01)

本文引用格式:王晟蕾, 李凤珍, 李腾飞, 等. 茎突前间隙唾液腺上皮-肌上皮瘤1例并文献复习[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(1): 111-114. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202322111