

斜坡区恶性腺肌上皮癌1例并文献复习

蒲珊珊¹, 郑莹², 赵桐¹, 鞠建宝^{1*}

¹青岛大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 山东 青岛

²青岛西海岸新区人民医院耳鼻咽喉科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年5月21日; 录用日期: 2023年6月14日; 发布日期: 2023年6月26日

摘要

目的: 报道1例罕见的斜坡区恶性肌上皮癌, 以提高对该疾病的认识。方法: 回顾性分析2020年3月我科收治的1例斜坡恶性腺肌上皮癌患者的诊疗经过, 包括症状、影像学特点、病理免疫组化、手术治疗及预后等内容; 同时进行文献复习, 总结该疾病的研究进展。结果: 患者女, 78岁, 因头痛复视, 伴左侧鼻腔嗅觉减退、血性分泌物30天来诊, 颅脑MRI提示斜坡团块状长T1短T2混杂密度影, 边界较清。综合评估患者疾病后行鼻内镜下颅底手术, 术中见肿瘤位于中颅底, 累及蝶窦、斜坡、双侧岩尖区, 深达局部硬脑膜, 组织病理提示恶性腺肌上皮癌伴坏死, 免疫组化示: CK+、CK7+、CK5/6+、P63+、CK20-、CDX2-、TTF1-、S100-、Pax8-。患者术中并发脑梗(非术区), 术后不明原因反复发热, 经抗凝、调脂、抗感染治疗后逐渐好转出院。结论: 肌上皮癌细胞形态学表现多样, 免疫组化检查是较为可靠的诊断依据。治疗以手术切除为主, 良好预后的关键是确保肿瘤切缘阴性和做好头颈部淋巴结的清扫。

关键词

肌上皮癌, 颅底手术, 斜坡肿瘤

Myoepithelial Carcinoma in Clivus Region: A Case Report and Literature Review

Shanshan Pu¹, Ying Zheng², Tong Zhao¹, Jianbao Ju^{1*}

¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Otolaryngology Department of Qingdao West Coast New Area People's Hospital, Qingdao Shandong

Received: May 21st, 2023; accepted: Jun. 14th, 2023; published: Jun. 26th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 蒲珊珊, 郑莹, 赵桐, 鞠建宝. 斜坡区恶性腺肌上皮癌 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9996-10001. DOI: 10.12677/acm.2023.1361397

Abstract

Objective: To improve the understanding of the disease, we reported a rare case of malignant myoepithelial carcinoma in clivus region. **Methods:** A patient with malignant myoepithelial carcinoma in clivus region was admitted to our department in March 2020. The patient's diagnosis and treatment process were analyzed retrospectively, including symptoms, imaging features, immunohistochemical, characteristics, procedure and prognosis; We also reviewed the literature about myoepithelial carcinoma to summarize the research progress of the disease. **Results:** A 78-year-old female patient came to our hospital for headache and diplopia, accompanied by decreased olfaction and bloody secretions in the left nasal cavity for 30 days. MR manifested a hypo-intense mixed mass shadow with clear boundary on T1WI and T2WI in clivus region. After a comprehensive assessment of the patient's disease, endoscopic skull base surgery was performed. The tumor was found to be located at the base of the middle skull, involving sphenoid sinus, slope, bilateral rock apices, and deep into the local dura. The histopathology suggested malignant adenomyoepithelial tumor with necrosis, and immunohistochemistry showed: CK+, CK7+, CK5/6+, P63+, CK20-, CDX2-, TTF1-, S100-, Pax8-. The patient was complicated with cerebral infarction (non-operative area) during the operation and repeated fever for unknown reasons after the operation. After anticoagulation, lipid regulation and anti-infection treatment, the patient was gradually improved and discharged. **Conclusion:** The morphologic manifestations of myoepithelial cancer cells are varied, and immunohistochemical examination is a reliable diagnostic basis. Surgical resection is the main treatment, the key point in prognosis is to ensure that the tumor margin is negative and do a good job of head and neck lymph node dissection.

Keywords

Myoepithelial Carcinoma, Skull Base Surgery, Clivus Tumor

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

肌上皮癌(myoepithelial carcinoma, MEC)几乎完全由不同类型的肌上皮细胞分化而来,具有局部浸润性生长的特点[1],约 1/3 患者发生转移和疾病进展[2],一般认为是一种低度恶性肿瘤[3]。肌上皮癌占有涎腺肿瘤的 0.10%~0.45%,主要发生于腮腺(占 29%~82%),很少来自颌下腺、小唾液腺或上呼吸道;此外,口腔、咽喉部及间隙、鼻咽及鼻窦、泪腺、颞下窝、甲状腺等头颈部位见少数报道,大约 1%的颅内肿瘤涉及斜坡[4],累及斜坡的腺肌上皮癌甚为罕见。关于 MEC 的发生机制尚存在争议,部分学者认为肿瘤由多形性腺瘤或良性肌上皮瘤恶变而来,还有假说认为基因突变是重要的致病因素,例如 PLAG1、HRAS 和异质 ARID1A 融合突变,是目前 MEC 新发现的肿瘤标志物[5] [6]。本文主要介绍斜坡恶性肌上皮癌 1 例,并总结该疾病的研究进展。

2. 个案

患者女,78 岁,主诉为头痛复视,伴左侧鼻腔嗅觉减退、流血性分泌物 30 天。患者于当地医院就诊发现颅底蝶窦占位,遂至我院行颅脑 MRI,图像提示斜坡团块状长 T1 短 T2 混杂密度影,边界较清,

病灶向前累及蝶窦，向下累及咽后壁，大小约 37 * 30 * 3 mm，斜坡、双侧岩尖区、颈内动脉管内部及蝶窦后壁骨质破坏，鞍底骨质变薄。垂体形态、信号未见明显异常，余脑实质未见明显异常密度影，结合影像学检查考虑脊索瘤，见图 1。专科查体发现患者右眼内斜视、外展神经麻痹，右眼既往白内障人工晶体植入史。综合评估后，患者于我院行鼻内镜辅助下颅底斜坡肿瘤、中颅底岩尖肿瘤切除术，并行颅底重建，术中见肿瘤位于中颅底，累及蝶窦、斜坡、双侧岩尖区，深达局部硬脑膜。术后病理提示恶性腺肌上皮瘤伴坏死，恶性成分为腺癌(中分化)，细胞中度异型性，核分裂像易见，免疫组化 CK+、CK7+、CK5/6+、P63+、CK20-、CDX2-、TTF1-、S100-、Pax8-。术后转入 ICU 后发现患者出现左侧肢体肌力 0 级，考虑术中合并脑梗(非术区)，这与患者高龄、体弱、恶性肿瘤、术前血液高凝状态及术中失血等因素密切相关。患者术后反复发热，多次血常规检查未见明显感染征象，真菌及细菌培养阴性，完善检查后基本排除药物热、癌性热、颅内感染、上呼吸道感染可能。术后静脉头孢曲松经验性治疗 2 周停药，期间患者体温逐渐恢复正常，继续给予抗凝、调脂治疗，术后 1 月时患者肌力逐渐好转，出院时左侧肢体肌力恢复至 2 级。

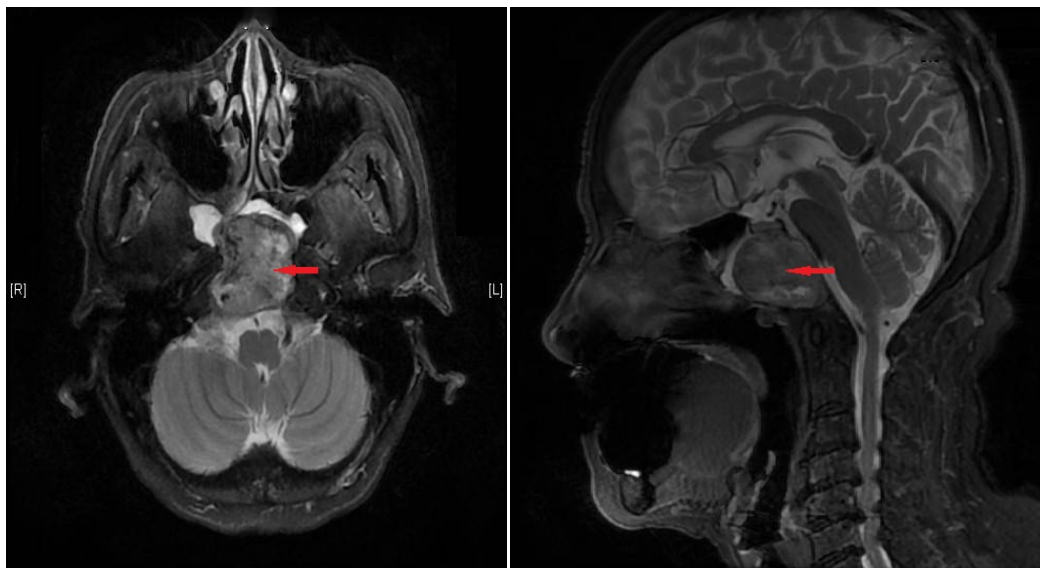


Figure 1. Cerebral MRI showed that the tumor presented as a mixed density mass in clivus region
图 1. 颅脑 MRI 见肿瘤表现为斜坡位置的混杂密度团块影

3. 讨论

MEC 倾向发生于中老年患者，女性多见。头颈部肌上皮瘤多数生长迅速，其中约 30%~40% 发生颈淋巴转移，约 26.3%~47.0% 发生血行性转移，最常见的转移器官是肝，其次是肺[7]。肉眼观，MEC 的切面通常闪闪发光，呈黏液样或凝胶状；在显微镜下，这种肿瘤显现出一系列在结构模式、细胞类型和细胞间质等方面的多样性。一部分肿瘤由梭状排列的梭形细胞组成，另一部分肿瘤表现为上皮样细胞和透明细胞构成细胞巢和索样结构，易与脊索瘤或软骨肉瘤混淆。背景间质可为纤维性、黏液样、黏液样或软骨黏液样。此外，化生软骨、骨形成和钙化等病理改变也很常见[8]。根据肿瘤细胞的组织形态，肌上皮瘤可分为透明细胞型、梭形细胞型、浆样细胞型、上皮样细胞型、混合型等，甚至多种细胞形态共存[3]。有研究认为浆细胞型及以巨核或异形核为细胞多形性特征的肌上皮瘤预后较差，但也有研究认为肿瘤的预后与细胞类型没有关系，细胞类型是否影响肿瘤转移复发的生物学特性没有一致性结论。研究发现，恶性 MEC 可能具有核异型性、有丝分裂率异常、出现坏死区域和浸润性边缘等特征。目前关于唾液

腺 MEC 的细胞学异型性和有丝分裂现象尚无共识。但对于原发于软组织和骨组织的 MEC, Hornick 和 Fletcher 的研究认为中度核异型性对恶性 MEC 的检出具有诊断意义, 他们将正常细胞形态或轻度细胞异型性的肿瘤分类为肌上皮瘤或混合性肿瘤, 中度至重度细胞异型性肿瘤分类为肌上皮癌或恶性混合性肿瘤[9]。

MEC 患者的临床表现及影像学检查缺乏特异性, 影像学上多表现为软组织密度影, 具有侵蚀性特征, 不均匀强化, CT 和 MRI 可显示病灶的形态、范围、相邻骨质破坏情况、病灶内是否有钙化出血以及对周围组织侵犯情况[10], 但与其他恶性肿瘤难以鉴别。本文病例中患者因外展神经麻痹出现复视, 这是斜坡区占位的典型表现。对于斜坡扩张性肿块, 应考虑转移性和原发性肿瘤的可能, 出于对病变发生位置和影像特征的考虑, 患者入院时被误诊为脊索瘤。MEC 的细针穿刺细胞学检查(FANC)确诊率低, 难以与脊索瘤、腺样囊腺瘤、多形性腺瘤等区别, 尤其是 MEC 的上皮样细胞和透明细胞分布以及黏液样背景与脊索瘤相似度极高, 仅有微小的差异是脊索瘤的肿瘤细胞更大, 空泡化程度更明显。因此目前确诊主要依靠免疫组化, 典型的肌上皮癌在组织病理学上表现为由双层细胞构成, 即内层的嗜酸性腺上皮细胞和外层的透明肌上皮细胞构成的双向管状结构, 因此免疫组化结果也具有两类细胞特性[5]。王晨星等在分析 28 例涎腺肌上皮癌患者的免疫组化结果后发现全角蛋白阳性表达率最高(92.3%), 其次是 p63 阳性表达率(91.7%), S-100 以及 SMA 的阳性表达率分别为 54.5%和 36%, 而所有样本中癌胚抗原均表现为阴性染色, 反映细胞增殖指标的 Ki-67 在 62%患者样本中阳性表达, 其阳性染色率从低于 5%到 20% [11]。S-100 蛋白仅在肌上皮癌外层细胞表现为阳性, 有助于诊断肌上皮肿瘤并区别腺样囊腺瘤。此外, 波形蛋白阳性、Ki-67 > 10%、P53 对于确诊以及预后具有重要提示作用[7] [12]。不典型的 EMC 可表现为各种异常的结构(筛状、基底样、乳头状囊状等)和细胞学特征(双透明型、嗜碱性、皮脂腺分化, 导管细胞大分泌分化、鳞状分化、高级别转化等) [13], 多样化的表现为诊断带来困难。

美国学者研究 473 例腮腺肌上皮癌病例发现 18.7%的患者有区域淋巴结转移, 4.5%的患者有远处转移, 3 年和 5 年生存率分别为 73%和 64% [14]。国内学者对 278 例头颈部肌上皮癌统计分析发现单纯手术以及术后放疗患者 5 年生存率为 45%~81%, 死亡率为 32.55%, 复发率为 43.15%, 远处转移率为 30.53%, 颈部淋巴结转移率为 18.75%。倪松等的研究认为单纯手术及手术加放疗与单纯放疗及单纯化疗效果显著, 单纯手术组及手术加放疗组 5 年累计无复发生存率分别为 55.6%和 80.0%, 但无统计学显著差异[12]。目前治疗肌上皮癌主张完整手术切除, 术中确保切缘阴性对于降低复发率至关重要。部分患者术前未表现出, 但术后容易出现淋巴结转移, 所以对于首次手术时未见淋巴结转移的患者是否需要颈部淋巴结清扫存在争议。李春桥等报道了 11 例头颈部肌上皮癌, 首次治疗前均未发现颈淋巴转移, 却有 4 例术后发现颈淋巴转移灶。因此, 头颈部肌上皮癌仍有行颈淋巴清扫术的必要[7]。肌上皮癌血行性转移率较高, 必要时可行核素骨扫描, 排除远处转移的可能[15]。放疗作为姑息性及辅助性治疗手段, 是手术无法完整切除肿瘤或者预防淋巴结转移甚至血行转移的补充治疗, 复发或恶性病例推荐辅助放疗。

Vázquez 等分析 207 例 MEC 患者的生存分析资料发现中老年人 MEC 的预后良好, 局部复发率在 23%~80%, 5 年生存率可达 91.3%、10 年生存率可达 90% [16]。Luo 对 MEC 数据库的分析显示: 此类肿瘤的组织学分级和 TNM 临床分期与不良预后相关, 放疗是影响 MEC 患者总生存期(overall survival, OS)的有利因素, 降低了 42%的死亡风险[17]。有研究认为术后放疗可以控制局部复发, 特别是对于直径 > 4 cm 的肿瘤。在决定对 MECA 进行化疗时应谨慎, 对高危患者, 建议进行辅助放疗。化疗的作用尚不清楚, 虽然个别案例表示肌上皮癌对顺铂、5-氟尿嘧啶、紫杉醇和环磷酰胺化疗有效, 但缺乏统计学证据[18]。此外有国内研究认为 ¹²⁵I 种子植入似乎可以为复发或晚期患者带来良好的治疗效果。27 例口腔颌面部肌上皮癌患者中有 13 例的肿瘤尺寸小于 4 cm (8/8 例患有原发性疾病, 5/19 例复发性患者)并接受了保守手术切除, 然后植入 ¹²⁵I 种子; 其他复发性疾病患者的肿瘤大小大于 4 cm, 并进行了活检而未切除肿瘤,

随后植入了¹²⁵I种子。中位随访时间为37个月(范围为6~105个月)。发现肿瘤大小和既往外部放疗史与总生存期无统计学联系,复发情况及肿瘤发生部位显著影响患者的OS率。原发疾病患者的5年OS率为100%、无复发生存期(relapse free survival, RFS)率为100%,显著高于复发疾病患者的5年OS率35%和RFS率25.3%;唾液腺肿瘤患者的5年OS率为67.4%,显著高于颅底根部肿瘤的5年OS率15.6% [19]。除复发及肿瘤部位外,美国一项研究分析473例腮腺肌上皮癌病例后提出,淋巴结转移、病理高分化、晚期(III~IV期)肿瘤也是影响生存的高危因素[14]。

4. 结论

综上所述,肌上皮癌细胞形态学表现多样,免疫组化检查是较为可靠的诊断依据。治疗以手术切除为主,良好预后的关键是确保肿瘤切缘阴性和做好头颈部淋巴结的清扫,放疗和化疗可作为手术无法完整切除肿瘤或预防继发性肿瘤的补充治疗。

参考文献

- [1] 贺伟光, 李又洁, 王亮, 姜忠敏, 刘晓智. 对放疗敏感的鼻咽部上皮-肌上皮癌 1 例[J]. 中国临床医学影像杂志, 2023, 34(2): 141-142.
- [2] 梁鹏, 顾海磊. 外阴肌上皮癌 1 例并文献复习[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(4): 482-484.
- [3] 胡真真, 李道明, 金晓朗, 王英. 复发性上颌窦多形性腺瘤恶变为肌上皮癌 1 例[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2019, 33(9): 891-893.
- [4] Pallini, R., Sabatino, G., Doglietto, F., et al. (2009) Clivus Metastases: Report of Seven Patients and Literature Review. *Acta Neurochirurgica*, **151**, 291-296. <https://doi.org/10.1007/s00701-009-0229-1>
- [5] Dalin, M.G., Katabi, N., Persson, M., et al. (2017) Multi-Dimensional Genomic Analysis of Myoepithelial Carcinoma Identifies Prevalent Oncogenic Gene Fusions. *Nature Communications*, **30**, Article No. 1197. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01178-z>
- [6] Rupp, N.J., Brada, M., Skálová, A., et al. (2020) New Insights into Tumor Heterogeneity: A Case of Solid-Oncocytic Epithelial-Myoepithelial Carcinoma of the Parotid Gland Harboring a *HRAS* and Heterogeneous Terminating *ARID1A* Mutation. *Head and Neck Pathology*, **14**, 554-558. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01055-9>
- [7] 李春桥, 郭朱明, 刘巍巍, 等. 头颈部肌上皮癌临床分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 45(2): 124-127.
- [8] Modi, S., Goel, D., Goyal, P. and Gupta, A. (2020) Primary Myoepithelial Carcinoma of the Clivus: A Rare Presentation. *Asian Journal of Neurosurgery*, **15**, 1024-1026. https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS_144_20
- [9] Verma, A. and Rekhi, B. (2017) Myoepithelial Tumor of Soft Tissue and Bone: A Current Perspective. *Histology and Histopathology*, **32**, 861-877.
- [10] 韩鹏慧, 杜瑞, 江魁明. 先天性鼻腔鼻窦肌上皮癌 1 例[J]. 中国临床医学影像杂志, 2021, 32(12): 905-907.
- [11] 王晨星, 夏辉, 韩波, 李龙江. 涎腺肌上皮癌的临床病理学研究[C]//中华口腔医学会. 第九次全国口腔颌面-头颈肿瘤学术研讨会: 2015 年卷. 北京: 中华口腔医学会, 2015: 117.
- [12] 倪松, 朱一鸣, 王健, 刘绍严. 头颈部上皮-肌上皮癌的诊治分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015(11): 563-565.
- [13] 杨恒妮, 李雪丽, 陆翔. 青少年腮腺上皮-肌上皮癌 1 例[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(2): 107-109.
- [14] Xiao, C.C., Baker, A.B., White-Gilbertson, S.J. and Day, T.A. (2016) Prognostic Factors in Myoepithelial Carcinoma of the Major Salivary Glands. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **154**, 1047-1053. <https://doi.org/10.1177/0194599816637605>
- [15] 古庆家, 奚玲, 冯勇, 等. 鼻腔鼻窦肌上皮癌临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 18(7): 353-355.
- [16] Vázquez, A., Patel, T.D., D'Aguillo, C.M., et al. (2015) Epithelial-Myoepithelial Carcinoma of the Salivary Glands: An Analysis of 246 Cases. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **153**, 569-574. <https://doi.org/10.1177/0194599815594788>
- [17] Luo, Y. (2022) Myoepithelial Carcinoma of Major Salivary Glands: Analysis of Population-Based Clinicopathologic and Prognostic Features. *Translational Oncology*, **20**, Article ID: 101410. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101410>
- [18] Seethala, R.R., Leon Barnes, E. and Hunt, J.L. (2007) Epithelial-Myoepithelial Carcinoma: A Review of the Clinico-

pathologic Spectrum and Immunophenotypic Characteristics in 61 Tumors of the Salivary Glands and Upper Aerodigestive Tract. *The American Journal of Surgical Pathology*, **31**, 44-57. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213314.74423.d8>

- [19] Zheng, L., Lv, X., Shi, Y., *et al.* (2016) ^{125}I Interstitial Brachytherapy for the Treatment of Myoepithelial Carcinoma of the Oral and Maxillofacial Region. *Brachytherapy*, **15**, 240-245. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2015.11.002>