

头颈部肌上皮癌的临床特点及治疗

赵冬丽¹ 王刘中¹ 曹华¹ 桑建中¹ 高岭¹ 曹西迪¹ 曹硕² 陈磊¹

[摘要] 目的:探讨头颈部肌上皮癌的临床特点、诊断、治疗及预后。方法:回顾性分析 59 例头颈部肌上皮癌患者的临床资料。应用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析。结果:随访时间为 6~131 个月,平均随访时间为 36 个月,1 例(1.7%)失访,17 例(28.8%)术后复发,8 例(13.6%)远处转移,5 例(8.5%)颈部淋巴结转移,14 例(23.7%)死亡。1 年、3 年、5 年累计生存率分别为 92%、73%、62%。不同治疗方式生存率曲线经 Gehan 法检验差异显著($P<0.05$);组间两两比较,单纯手术及手术加放疗与单纯放疗及单纯化疗差异显著($P<0.05$),其他两两治疗方式之间尚无显著差异。多因素 Logistic 回归分析显示肿瘤部位、临床分期与存活状态及局部复发率显著相关($P<0.05$),而性别、年龄与存活状态及局部复发率相关性不显著($P>0.05$)。结论:肌上皮癌发病率低,临床表现及影像学检查缺乏特异性。肿瘤易局部复发,侵袭性强,远处转移发生率高,是一种高度恶性肿瘤。首选手术治疗且对首次手术的要求较高,大涎腺及晚期肿瘤(Ⅲ~Ⅳ期)为生存率及局部复发率的高危因素。早诊断、早治疗能显著提高患者生存率,降低肿瘤局部复发率,改善患者预后。

[关键词] 涎腺肿瘤;肌上皮癌;治疗方式;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.11.019

[中图分类号] R739.8 **[文献标志码]** A

Clinical characteristics and treatment of myoepithelial carcinoma of head and neck

ZHAO Dongli¹ WANG Liuzhong¹ CAO Hua¹ SANG Jianzhong¹

GAO Ling¹ CAO Xidi¹ CAO Shuo² CHEN Lei¹

(¹Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China; ²Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Henan Shenhuo Group General Hospital, Yongcheng)

Corresponding author: CAO Hua, E-mail: 1225163353@qq.com

Abstract Objective: To investigate the clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of myoepithelial carcinoma of the head and neck. **Method:** The clinical data of 59 patients with head and neck myoepithelial carcinoma admitted from January 2012 to October 2018 were analyzed retrospectively. The data was analyzed with SPSS 21.0 statistical software. **Result:** The follow-up period was 6 to 131 months. The mean follow-up time was 36 months. One patient(1.7%) was lost to follow-up, 17 patients(28.8%) had postoperative local recurrence, 8 patients(13.6%) had distant metastasis, and 5 patients(8.5%) had cervical lymph node metastasis; 14 patients(23.7%) died. The 1-, 3-, and 5-year cumulative survival rates were 92%, 73%, and 62%, respectively. Survival rate curves of different treatment methods were significantly different by Gehan method($P<0.05$). Compared between the two groups, there was significant difference between surgery alone and surgery plus radiotherapy than radiotherapy alone and chemotherapy alone($P<0.05$). There was no significant difference between the other two treatment methods. Multivariate logistic regression analysis showed that tumor location, clinical stage and survival status and local recurrence rate were significantly correlated($P<0.05$), but gender, age and survival status and local recurrence rate were not significantly correlated($P>0.05$). **Conclusion:** The incidence of myoepithelial carcinoma is low, and the clinical manifestations and imaging studies lack specificity. The tumor is prone to local recurrence, invasive, and has a high incidence of distant metastasis. It is a highly malignant tumor. Surgical treatment is preferred and the requirements for first surgery are high, and major salivary glands and advanced tumors(stage Ⅲ-Ⅳ) are risk factors for survival and local recurrence. Early diagnosis and early treatment can significantly improve the survival rate of patients, reduce the local recurrence rate of tumors, and improve the prognosis of patients.

Key words salivary neoplasms; myoepithelial carcinoma; treatment; prognosis

肌上皮癌(myoepithelial carcinoma, MEC)也称恶性肌上皮瘤,是主要来源于涎腺的罕见恶性肿瘤

瘤,其发病率极低,占有涎腺肿瘤的 0.2% 至 0.6%^[1]。以腮腺为主(40%~80%),但也可发生于腺体外组织,如软组织、皮肤等^[2]。1991 年首次被 WHO 涎腺肿瘤组织学分类列为一类独立的肿瘤^[3]。其临床表现及影像学检查缺乏特异性,细针

¹ 郑州大学第一附属医院耳鼻咽喉科(郑州,450052)

² 河南神火集团总医院五官科

通信作者:曹华, E-mail:1225163353@qq.com

穿刺和细胞学检查(FANC)确诊率低^[4],给早期诊断带来一定的困难。确诊主要依据组织病理学及免疫表型。目前国内外的文献多是以个案报道为主,已有发生于牙龈、颊黏膜、磨牙后区、上腭、舌头、喉部、咽旁、鼻咽部、鼻腔-鼻窦、泪腺、颞下窝、肺部、气管、乳腺、会阴、心脏、纵隔、椎骨、四肢等处的报道^[5-12]。现将 2012-01—2018-10 期间在我院确诊的 59 例头颈部 MEC 患者的诊治报道如下,并结合文献对该病进行分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

59 例患者中男 25 例,女 34 例,男女之比为 1:1.36;年龄 10~81 岁,中位年龄 53 岁;35~63 岁共有 40 例,占 67.8%。所有患者术前均行相应部位 CT(图 1)或 MRI(图 2)、彩超(图 3)、胸部 DR、心电图等检查。病理组织标本经苏木精-伊红

染色及免疫组织化学检查(图 4),均由 2 位病理科专科医师诊断。59 例患者中腮腺 15 例,鼻腔鼻窦 12 例,腭部 11 例,颌下腺 6 例,舌下腺及口底 6 例,面部 5 例,喉部 2 例,鼻咽部及甲状腺各 1 例。根据 2010 年第 7 版美国癌症委员会(AJCC)TNM 分期,Ⅰ期 5 例,Ⅱ期 12 例,Ⅲ期 23 例,Ⅳ期 19 例。

1.2 方法

4 例行单纯放疗,2 例行单纯化疗,53 例行手术治疗。其中单纯手术治疗 19 例,手术加放疗 23 例,手术加化疗 7 例,手术加放化疗 4 例。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 21.0 统计学软件 Kaplan-Meier 法计算累计生存率;Gehan 法比较不同治疗方式组间生存率曲线;对发病年龄、性别、肿瘤部位(大小涎腺)及临床分期与生存状态及局部复发率之间进行 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

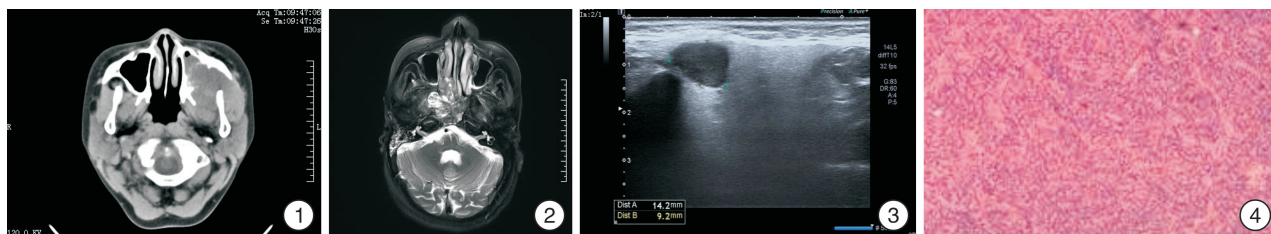


图 1 鼻窦肌上皮癌 CT 平扫表现; 图 2 鼻咽部肌上皮癌磁共振增强表现; 图 3 腮腺肌上皮癌彩超; 图 4 肌上皮癌病理学检查

2 结果

2.1 临床特征

患者初诊时多表现为相应部位短期内肿大,伴或不伴有疼痛,术前均无面瘫,发生于鼻腔、鼻咽部时有鼻出血、鼻塞、听力下降等症状,发生于口咽部可有口咽部异物感、张口困难或呼吸困难等症状。影像学检查提示:块状软组织占位影,不同部位强化程度不一,多呈不均匀强化,可有骨质膨胀及破坏。随访时间为 6~131 个月,平均随访时间为 36 个月,随访率为 98.3%(58/59)。17 例术后复发,8 例远处转移,5 例颈部淋巴结转移,14 例死亡。其中 8 例死于局部复发,4 例死于远处转移,2 例死因不明。59 例中有 9 例此发病部位行多次手术(≥ 3 次);13 例为术后局部复发或远处转移后为行辅助治疗来我院;4 例为首次手术后 1 个月内来我院行肿瘤扩大切除术,术后病理证实其中 3 例有肿瘤残存。

2.2 统计学结果

1 年、3 年、5 年累计生存率分别为 92%、73%、62%(图 5)。肿瘤的部位及分期与生存状态(表 1)及局部复发率(表 2)之间有显著相关性($P < 0.05$),大涎腺及晚期(Ⅲ~Ⅳ期)肿瘤的死亡($OR: 4.727; 11.567$)及局部复发($OR: 3.336; 4.876$)风

险较高;不同治疗方式的生存曲线经检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),组间两两比较,单纯手术及手术加放疗与单纯放疗、单纯化疗差异显著($P < 0.05$)(图 6),其余治疗方式两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

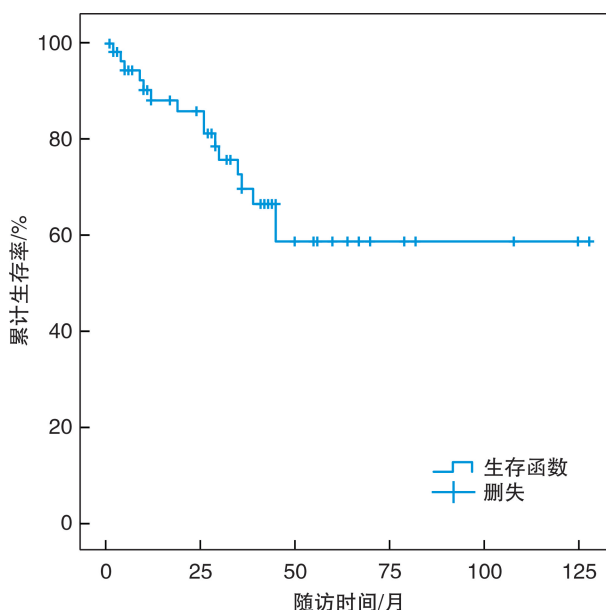


图 5 59 例头颈部肌上皮癌患者总的生存曲线

表 1 与生存状态相关的多因素 Logistic 回归分析			
相关因素	P	OR	95%CI
年龄(<63 岁)	0.259	0.447	0.111~1.807
男性	0.657	0.732	0.185~2.894
部位(大涎腺)	0.028	4.727	1.185~18.850
分期(Ⅲ~Ⅳ期)	0.0311	1.567	1.257~106.461

表 2 与局部复发相关的多因素 Logistic 回归分析			
相关因素	P	OR	95%CI
年龄(<63 岁)	0.690	0.775	0.221~2.713
男性	0.399	0.595	0.179~1.985
部位(大涎腺)	0.045	3.336	0.998~11.150
分期(Ⅲ~Ⅳ期)	0.037	4.876	1.102~21.585

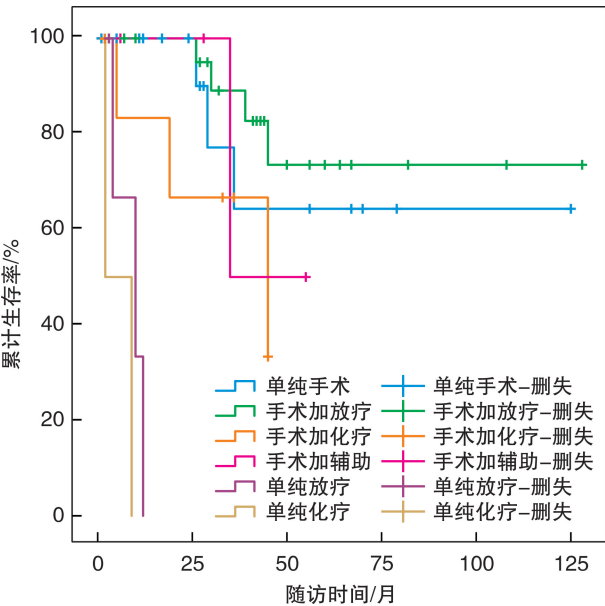


图 6 不同治疗方式的头颈部肌上皮瘤患者总的生存曲线

3 讨论

最早在 1943 年由 Sheldon 使用肌上皮这个专业术语描述了 3 例患者,Stromeyer 等在 1975 年首次描述了恶性肌上皮肿瘤(即肌上皮癌)。1991 年 MEC 首次被 WHO 涎腺肿瘤组织学分类列为一类独立的肿瘤^[3]。MEC 的肿瘤细胞形态表现多样,包括梭形细胞、浆细胞样细胞、上皮细胞及透明细胞等,有时也可见多种细胞形态共存^[13]。由于它们的形态异质性,导致其广泛的鉴别诊断,极易误诊。Xu 等^[14]描述的病例中 86%(18/21)最初被误诊为多形性腺瘤、非典型腺瘤、肌上皮瘤等良性肿瘤。肌上皮癌作为涎腺高度恶性肿瘤^[12],相比于上皮-肌上皮癌、癌在多形性腺瘤中、黏液腺癌,其具有颈淋巴结或远处转移率较高,术后易复发,甚至多次复发^[15],预后较差特点。文献中报道年龄最小的 1 例是 4 个月大的男性婴儿,位于其右心室流出道肿块确诊为肌上皮癌,给予肿瘤切除并术后

化疗,术后 16 个月出现心脏肿块复发并脑转移。Xu 等^[14]随访的 16 例 MEC 患者中,10 例发生局部复发,5 例发生远处转移。已发现肌上皮癌可转移至脑、肺、骨、肝、肾、皮肤、胸膜、腹膜^[14-17]。本研究的患者生存率、复发率、远处转移率与目前文献报道基本一致。

EMC 发病年龄为 4 个月~89 岁,倾向发生于中、老年人群,通常多见于 50 岁以上者^[18],性别尚无明显差异。Xiao 等^[16]对美国国家癌症数据库(NCDB)中 473 例肌上皮癌病例分析中得出,淋巴结转移、病理高分化、晚期(Ⅲ~Ⅳ期)肿瘤为影响生存的高危因素。本研究中,1、3、5 年累计生存率分别为 92%、73%、62%;肿瘤部位及临床分期与生存状态及局部复发率之间有显著相关性($P < 0.05$),早期肿瘤(Ⅰ~Ⅱ期)及发生于小涎腺患者预后较晚期(Ⅲ~Ⅳ期)及大涎腺患者预后好。早期较晚期肿瘤,其病变范围多局限,手术切除难度低,切缘干净,局部复发率低;大涎腺患者预后差,可能与其淋巴结转移率较高^[16]有关,由于本研究病例有限,对其有待进一步分析。对于肌上皮癌的治疗,尚没有明确推荐的治疗策略,传统观点认为涎腺肿瘤对放化疗不敏感,效果也存在较大的争议^[19-20]。王中和等^[21]认为对于涎腺恶性肿瘤,手术联合放疗比单纯手术治疗效果好,且对于已失去手术治疗的晚期肿瘤,放疗也使生存时间延长。本研究中,手术治疗和手术加放疗对头颈部肌上皮癌的疗效明显优于非手术治疗,其余两两治疗方式之间均无显著差异。本研究中给予放疗及化疗多为中晚期或术后复发肿瘤过大无法行手术及拒绝手术的患者,其疗效欠佳且病例数较少,难以作出评价。第 1 次手术常为治愈的关键^[14],如切除不彻底,易复发,再行手术及辅助治疗则常不能获得满意的疗效。因此术后是否给予放化疗,有待进一步研究。

关于头颈部肌上皮癌的发病机制尚不清楚。大约 50%患者是由多形性腺瘤或肌上皮瘤恶变而来。曾有 1 例接受大量放射性治疗后患肌上皮癌的病例的报道^[22]。有学者研究认为肌上皮癌由低突变及 70%常见致癌基因融合引起,大多数融合涉及 PLAG1 致癌基因,这与 PLAG1 过表达有关^[23]。随着技术的不断进步,肌上皮癌的高危因素^[16]逐渐得以证实,新的治疗方式也逐渐应用于肌上皮癌的治疗中。TGFB3-PLAG1 作为该肿瘤新的标志物,并为这种致命癌症的未来诊断和治疗研究提供了框架^[23]。Zhou 等^[24-25]应用分子生物学,对易位融合基因的发现和对唾液腺肿瘤基因组信息的研究为肌上皮癌(尤其对于治疗选择有限的晚期肿瘤)的靶向治疗提供了新策略。

目前仍需要提高对罕见疾病肌上皮癌的认识,

对于这种高复发性和转移潜能的侵袭性疾病,应做到早诊断,早治疗,争取并做到广泛切除和切缘干净。并加强对患者宣教,做好密切随访,提供更多病例的有效的治疗策略,预后观察应在 10 年以上^[4]。

参考文献

- [1] PANELLI SANTOS KCP, MATSUZAKI H, UNET-SUBO T, et al. De novo myoepithelial carcinoma with multiple metastases arising from a submandibular salivary gland: A case report[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13: 2679—2683.
- [2] JOHNSON G E, STEVENS K, MORRISON A O, et al. Cutaneous myoepithelial carcinoma with disseminated metastases[J]. *Cutis*, 2017, 99: E19—E26.
- [3] SEIFERT G, BROCHERIOU C, CARDESA A, et al. WHO International Histological Classification of Tumours. Tentative Histological Classification of Salivary Gland Tumours[J]. *Pathol Res Pract*, 1990, 186: 555—581.
- [4] 中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会涎腺病学组. 涎腺肿瘤的诊断和治疗指南[J]. *中华口腔医学杂志*, 2010, 45(3): 131—134.
- [5] THWAY K, NOUJAIM J, THOMAS D M, et al. Myoepithelial Carcinoma of the Paracecal Mesentery: Aggressive Behavior of a Rare Neoplasm at an Unusual Anatomic Site[J]. *Rare Tumors*, 2017, 9: 38—41.
- [6] LIN C H, WU K Y, CHEN C K, et al. Myoepithelial carcinoma of tibia mimic giant cell tumor; a case report with emphasis on MR features[J]. *Skeletal Radiol*, 2019, 48: 1637—1641.
- [7] 黄思达, 梅凌云, 吴丽莎, 等. 耳廓肌上皮癌一例[J]. *中华耳科学杂志*, 2018, 16(4): 584—585.
- [8] 马欢, 张立洁, 张艳, 等. 气管上皮-肌上皮癌放疗治疗 1 例[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(7): 1353—1355.
- [9] BRIASOULIS A, SALEM N, SIDDIQUI F, et al. Myoepithelial carcinoma in the mediastinum involving the left atrium[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2016, 25: 158—160.
- [10] MAHDI Y, AZAMI M A, DAOUDI R, et al. Diagnostic pitfall: primary myoepithelial carcinoma of the lacrimal gland, case report and literature review[J]. *BMC Clin Pathol*, 2018, 18: 6—6.
- [11] CHEN L, FU Y, WANG H, et al. Myoepithelial carcinoma of the nasopharynx: Rare case report with clinicopathologic and immunohistochemical features review of literature[J]. *Head Neck*, 2018, 40: E62—E67.
- [12] ITO R, OTA D, ANDO S, et al. A case of adenomyoepithelioma with myoepithelial carcinoma of the breast[J]. *Clin Case Rep*, 2019, 7: 930—934.
- [13] 曹培龙, 张少强, 赵继元, 等. 涎腺肌上皮癌 12 例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(2): 60—63.
- [14] XU B, MNEIMNEH W, TORRENCE D E, et al. Misinterpreted Myoepithelial Carcinoma of Salivary Gland: A Challenging and Potentially Significant Pitfall[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43: 601—609.
- [15] KANE S V, BAGWAN I N. Myoepithelial carcinoma of the salivary glands; a clinicopathologic study of 51 cases in a tertiary cancer center[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 136: 702—712.
- [16] XIAO C C, BAKER A B, WHITE-GILBERTSON S J, et al. Prognostic Factors in Myoepithelial Carcinoma of the Major Salivary Glands[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 154: 1047—1053.
- [17] 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: 827—827.
- [18] VILAR-GONZÁLEZ S, BRADLEY K, RICO-PÉREZ, J, et al. Salivary gland myoepithelial carcinoma[J]. *Clinical and Translational Oncology*, 2015, 17: 847—855.
- [19] FANG J, KORNFIELD A, CLAVIJO A, et al. Clear Cell Myoepithelial Carcinoma Arising from the Hard Palate with Metastasis to the Lungs[J]. *Case Rep Pathol*, 2019, 2019: 3863270.
- [20] FEDHILA BEN AYED F, DOUIRA KHOMSI W, RHAYEM S, et al. Soft Tissue Myoepithelial Carcinoma in a Child: Case Report[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2016, 38: 321—323.
- [21] 王中和. 涎腺肿瘤放射治疗的新进展[J]. *口腔颌面外科杂志*, 2010, 20(3): 153—157.
- [22] MANN J M, KELLMAN R M, HAHN S S, et al. Radiation-induced epithelial-myoepithelial carcinoma in a patient previously treated with mantle-field radiation therapy for Hodgkin lymphoma[J]. *Head Neck*, 2015, 37: E96—98.
- [23] DALIN M G, KATABI N, PERSSON M, et al. Multi-dimensional genomic analysis of myoepithelial carcinoma identifies prevalent oncogenic gene fusions[J]. *Nat Commun*, 2017, 30, 8: 1197—1197.
- [24] ZHOU X, YU M, ZHUO H, et al. Primary pulmonary myoepithelial carcinoma in a young woman: A case report and review of literature[J]. *Medicine*, 2018, 97: e0049.
- [25] RITO M, FONSECA I. Salivary Gland Neoplasms: Does Morphological Diversity Reflect Tumor Heterogeneity[J]. *Pathobiology*, 2018, 85: 85—95.

(收稿日期: 2019-05-08)