DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.08.041
第24卷第8期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 8
2002年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2002

文章编号:1000-5404(2002)08-0961-03

论著

涎腺多形性腺瘤的交界性生物学行为的探讨

谢 青,徐 飞,汤金梁,王亚丽 (第三军医大学附属新桥医院病理科,重庆 400037)

提 要:目的 探讨涎腺多形性腺瘤的交界性生物学行为与组织结构的关系。方法 运用组织病理学、免疫组织化学和临床资料,研究本瘤与恶性多形性腺瘤和低度恶性腺泡细胞癌的区别。结果 多形性腺瘤见于各年龄组,女性多于男性;病史长,生长缓慢;组织结构由肌上皮、腺上皮、鳞化上皮、基底样细胞、软骨及粘液等构成;细胞异型性不明显,罕见核分裂像及出血坏死,肿瘤细胞PCNA指数及间质血管数低于恶性多形性腺瘤($P<0.01$),与腺泡细胞癌相近($P>0.05$);此外67例中包膜不完整16例,18例有包膜浸润,包膜浸润组PCNA指数明显高于其余病例,部分肿瘤切除后多次复发。结论 多形性腺瘤细胞成分复杂,其形态无恶性指征,但具有浸润包膜生长、部分病例术后可复发的生物学行为。该瘤交界性行为可能与部分瘤细胞增殖活性较高,包膜附近血管丰富,因而易侵犯包膜和术中包膜易破裂有关。

关键词:多形性腺瘤;包膜;生物学行为;PCNA;F8 RA
中图法分类号:R730.21;R739.87 文献标识码:A

Study on borderline biological behaviors of salivary gland pleomorphic adenoma

XIE Qing, XU Fei, TANG Jin-liang, WANG Ya-li (Department of Pathology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical pathological characteristics of salivary gland pleomorphic adenoma and to explore the relationship of its borderline biological behaviors and histological structure. Methods Histopathological and immunohistochemical methods and clinical data were employed to study the benign-malignant characteristic of salivary gland pleomophic adenoma and its difference from malignant pleomorphic adenoma and low grade acinic cell carcinoma. Results Pleomorphic adenoma was distributed in different age groups, and female more than male. The histological structure consisted of myoepithelial, glandular epithelial, squamous epithelial, basal cell-like cells, cartilage and mucus. Atypical cell was not evident. Mitotic figures and cell necrosis was rare. PCNA index of the tumor cell and number of blood vessel in salivary gland pleomorphic adenoma were lower than that in the malignant pleomophic adenoma ($P<0.01$) and were similar to the acinic cell carcinoma. The envelop of salivary gland pleomorphic adenoma was not intact in 16 of 67 patients. Envelop infiltration was found in 18 patients. PCNA index of envelop infiltration group was higher than other groups. Some patients recurred repeatedly after operation. Conclusion The cells constituting salivary gland pleomorphc adenoma are complex and without malignant features, but with envelop infiltration in some cases, and recurrence are seen after operation. The borderline behavion of adenoma may be related to the high activity of proliferation in some tumor cell and abundant in blood vessels near the envelop.

Key words: pleomorphic adenoma; envelop; biological behavior; PCNA; F8 RA

中间型(交界性)肿瘤是一类既不同于良性肿瘤又不同于恶性肿瘤的一类肿瘤,WHO的分类中已被确定为独立的肿瘤类型。发生在涎腺的中间型肿瘤-多形性腺瘤是其中较常见的类型,其病理学改变和生物学行为介于涎腺良性和恶性肿瘤之间,部分病例可复发,甚至转移。由于该瘤细胞缺乏异型性,仅靠光镜下瘤细胞的形态难以预料术后是否复发或转移。因此,我们通过对多形性腺瘤临床病史、细胞成分及生长方式观察,探讨其形态结构与预后之间的关系。

1 材料和方法

1.1 材料

收集我院1995—2000年外检涎腺多形性腺瘤标本67例,恶性多形性腺瘤4例,腺泡细胞癌10例,肿瘤边缘正常涎腺组织10例作正常对照。所有标本均为福尔马林液固定,石蜡包埋。复习所有原HE切片及病史材料并观察包膜浸润情况。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化染色 抗增殖细胞核抗原抗体(PCNA)为Dako公司产品,工作浓度为1∶80,胶质酸性蛋白(GFAP)、广谱细胞角蛋白(CK)、F8RA、S-P试剂盒均为迈新生物公司的即用型试剂。按常规S-P法进行标记。

1.2.2 粘液染色 部分切片进行AB/PAS染色,观察细胞内及间质内的粘液反应。

1.3 统计学方法

统计学处理采用t检验。

2 结果

2.1 临床资料

67例多形性腺瘤中发生在大涎腺53例(79.10%)。小涎腺14例(20.9%)。具体分布,见表1。男性27例,女性40例,患者最小年龄14岁,最大年龄74岁,平均年龄44岁,病史最长带瘤15年,复发性肿瘤4例,1例为术后10年复发,最短1例为

作者简介:谢 青(1945—),女,重庆市人,主任医师,教授,主要从事肿瘤病理方面的研究,发表论文25篇。电话:(023)68755000-74583

收稿日期:2001-03-01;修回日期:2001-09-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

术后 4 年复发后形成多结节。本组恶性多形腺瘤 3 例为良性多形性腺瘤术后复发癌变，两例发生在颌下腺，1 例腮腺，1 例腭粘膜。

2.2 病理资料

2.2.1 肿瘤范围 发生大涎腺者直径大于 3 cm 有 28 例，小于 1 cm 有 9 例；发生于小涎腺者 1 cm 以下有 9 例，2 例大于 3 cm 均在腭部。肿瘤有厚薄不等的纤维性包膜，其中包膜不完整 16 例。包膜不完整或无明确包膜的多形性腺瘤多发生在口底、软硬腭、颊粘膜等小涎腺部位，但肿瘤细胞与周围组织分界尚清楚。

表 1 涎腺多形性腺瘤发生部位

Tab 1 Distribution of salivary gland pleomorphic adenoma

Group	Site	*n*
Major salivary gland	Parotid gland	40
	Submandibular gland	12
	Sublingual gland	1
Palate		7
Minor salivary gland	Cheek	3
	Nasal	2
	Mouth floor	2
Total		67

2.2.2 光镜观察 多形性腺瘤典型结构由上皮细胞、肌上皮细胞、粘液及软骨组织为主要成分，上皮细胞可排列成腺管状，部分腺腔内有嗜伊红的分泌物，腔面细胞低柱状、低立方或扁平状，外周有胞质透明的肌上皮细胞，上皮细胞还可形成实片状，条索状或形成典型的角化性鳞状上皮团。少数病例上皮细胞小，似基底细胞，排列成筛孔状，孔内含有粘液，这类病例如不多切片找到其它多形性腺瘤成分，其结构易误为腺样囊性癌。肌上皮细胞经 GFAP 标记呈阳性，见图 1，其形态有短梭形，胞质红染核偏位的卵圆形及胞质透明的透明细胞型，排列成实片或在管状结构的周围。此外还发现 GFAP 阳性的细胞在粘液区呈散在分布或夹杂在上皮细胞巢内。软骨细胞成熟并常常与粘液成分有过渡，本组多形性腺瘤所有病例均包括有上皮、肌上皮及粘液上皮，其中有明确角化鳞状上皮成分的有 20 例，角化上皮还常常形成大小不等的角囊肿，有明显软骨细胞岛成分的有 18 例。少数病例以粘液软骨成分为主，仅见散在的少量上皮、肌上皮细胞呈索状散布在粘液背景上。个别病例以筛孔状基底样上皮或以腺上皮为主，在大量切片中仅找到少量粘液软骨岛成分。67 例中仅见 1 例有骨组织，两例有小片状出血坏死，但组成细胞形态较一致，难以找到核分裂像，除基底样上皮细胞核染色较深外，其余细胞核形规则，染色质均细没有癌变证据。腺泡细胞癌及恶性多形性腺瘤的癌巢内无肌上皮成分。镜下显示包膜内有肿瘤浸润 15 例，包膜外脂肪纤维组织内有浸润灶 3 例，其中 1 例为术后 10 年复发 3 年再次手术，肿瘤形成多结节，周围纤维脂肪组织内有浸润灶，3 例浸润灶均以粘液成分为主，伴散在上皮细胞团。胞膜内外浸润的成分包括有腺管样结构的上皮或以粘液为主杂有索状分布的肌上皮成分，见图 2，其中个别病例胞膜内血管中有上皮细胞团进入，但上述浸润成分细胞均无明显异型性。

2.2.3 PCNA 指数 每例选择阳性细胞分布较均匀的区域用高倍镜记数 4 个视野共计 400 个细胞中阳性细胞的百分比数作为该例的 PCNA 指数。阳性细胞多分布在实性上皮巢，腺样结构区，粘液样组织中上皮细胞索也偶见阳性染色。67 例中部分病例阳性指数超过 20。包膜浸润组 PCNA 指数明显高于其于病例，但血管数两者间无明显差异，见表 2，3。

2.2.4 间质血管数 低倍镜下选择微血管密区，用 400 倍视野计数微血管数目共 4 个视野，取均值作为该例微血管数。多形性腺瘤血管密区多在肿瘤边缘，尤其是靠近包膜的纤维间质内，恶性多形性腺瘤除边缘外恶性成分区血管也较密。有包膜浸润与无包膜浸润的两组间微血管数无显著差异，见表 2，3。



图 1 多形性腺瘤 GFAP 阳性肌上皮细胞 (S-P× 400)

Fig 1 Pleomorphic adenoma of the salivary gland, GFAP positive expression in the myoepithelia (S-P× 400)

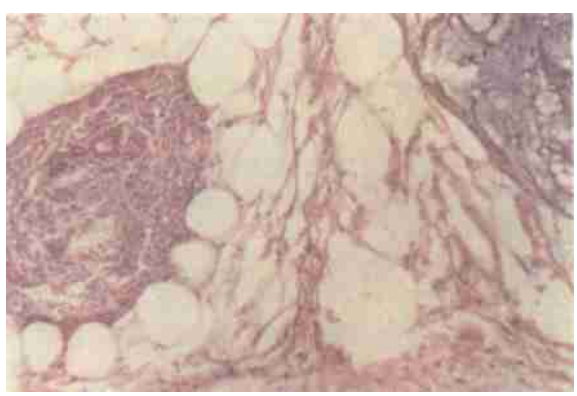


图 2 多形性腺瘤的包膜浸润 (HE× 200)

Fig 2 Envelop infiltration in the pleomorphic adenoma (HE× 200)

2.2.5 粘液染色 多形性腺瘤粘液成分有两种，一种 PAS 阳性，呈紫红色，主要分布在腺管腔内及上皮细胞的胞质内，一种为 AB 阳性的蓝色粘液，多分布在粘液软骨区。正常涎腺组织腺管则以 PAS 阳性为主，有少数细胞内及其周围间质有少量蓝色粘液。

表 2 多形性腺瘤 PCNA 指数、血管数与各组比较

Tab 2 Comparison of PCNA index and number of blood vessels in different groups

Group	*n*	PCNA index		Number of blood	
		$\bar{x}\pm s$	*t*	$\bar{x}\pm s$	*t*
Pleomorphic adenoma	67	6.76±3.92		18.25±6.27	
Acinic cell carcinoma	10	7.20±2.56 *	0.34	15.10±2.59 *	1.55
Malignant mixed tumor	4	31.00±8.57 **	10.76	31.25±5.07 **	4.01
Normal salivary glands	10	2.60±1.20 **	3.10	10.10±2.84 **	3.99

*: $P<0.05$, **: $P>0.01$ *vs* pleomorphie adenoma

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 3　多形性腺瘤有包膜浸润及无包膜浸润组比较

Tab 3　Comparison of pleomorphic adenoma with and without envelop infiltration

Group	n	PCNA index		Number of blood	
		$\bar{x}\pm s$	t	$\bar{x}\pm s$	t
Envelop infiltration	18	9.11±5.64 *	3.04	20.06±8.05△	1.28
No envelop infiltration	49	6.02±2.50		17.75±5.18	

*: $P<0.01$, △: $P>0.05$ *vs* No envelop infiltration

3　讨论

多形性腺瘤是涎腺肿瘤中最常见的一种, 具有组织结构成分复杂、细胞多样、生物学行为表现为易复发及偶见转移的特点。目前, 较一致的意见认为该瘤属交界性肿瘤, 由于该瘤的预后难以用细胞形态及异型性来估量, 因此多形性腺瘤的生物学行为与组织结构的关系也成为人们关注的热点。

多形性腺瘤多发生在大涎腺, 其中以腮腺最多, 舌下腺最少。我们的材料中腮腺占 60%, 舌下腺仅 1 例。发生在小涎腺的多形性腺瘤以腭部最多, 其次是唇、颊粘膜及舌部等。此外, 文献[1] 报道还可发生在异位涎腺。例如: 淋巴结、颌骨、垂体及小脑桥脑角。还有发生在胸锁关节部的个案报道。多形性腺瘤的病因尚不清楚。已有研究发现多形性腺瘤 p^{53} 基因第 6 外显子突变且方式呈多样性, C-erbB-2 的 mRNA 表达明显高于正常组织, 认为 p^{53} 等癌基因在多形性腺瘤恶变过程中起着重要作用[2~4]。因此认为多形性腺瘤尽管组织学的恶性证据不足, 但有潜在恶性的因素。多形性腺瘤的组织来源意见也不一致, 有人采用免疫组化及铁蛋白标记细胞分泌成分认为其与正常管闰管相似, 推测肿瘤发生于腺上皮细胞和肌上皮细胞。我们采用 AB/PAS 粘液染色显示肿瘤中的表达与正常涎腺分泌物相似, 只是其分布呈肿瘤性。胶质纤维酸性蛋白(GFAP)具有显示涎腺肌上皮的特征[5], 而涎腺的腺样囊性癌及腺泡细胞癌则无 GFAP 阳性肌上皮存在, 我们应用这一方法对多形性腺瘤肌上皮进行观察发现该瘤肌上皮细胞及 CK 阳性上皮细胞的分布在腺性结构区也与正常涎腺导管相近, 在实性细胞巢则混合存在。

已有很多研究证实, 细胞增殖活性及肿瘤间质内微血管量与肿瘤恶性程度及转移有密切相关性[6~8], 认为多形性腺瘤可出现部分细胞的一些轻度异型性, 例如细胞密集, 核深染, PCNA 染色阳性细胞指数可以较高。本组 67 例资料分析, 其特点是: 临床病史较长, 即使多年后复发的只少数病例恶变, 多数带瘤生存期长且未出现恶变或转移。此外, 多数肿瘤有完整包膜或界线清楚。极少有出血坏死, 细胞形态学无明确异型性。核分裂像无或难找, PCNA 指数及间质微血管数明显低于恶性多形性腺瘤。以上特征均未表现其恶性表型。但是 67 例中包膜浸润有 18 例(28.86%), 且与无包膜浸润的病例比较其 PCNA 指数有显著差异性, 间质血管数及 PCNA 指数与低度恶性腺泡细胞癌相近, 并明显高于正常组织, 部分病例术后复发, 3 例肿瘤成分浸润瘤周围脂肪, 1 例有包膜血管内浸润。上述表现又说明多形性腺瘤有不完全同于良性肿瘤而与低度恶性肿瘤相近似的某些病理组织学改变。因此, 我们认为决定多形性腺瘤生物学行为的组织学依据是包膜状态及瘤细胞的增殖活性, 包膜状态包括包膜是否完整、包膜有无瘤细胞浸润, 包膜附近血管丰富与否及有无血管内瘤栓。一般来说, 肿瘤的侵袭性是复发的原因之一, 而具有侵袭的肿瘤与细胞的异型性呈正相关, 但是多形性腺瘤无明显异型, 却易浸润包膜甚至包膜外, 本检测提示细胞增殖活性细胞增高, 与包膜浸润密切相关。手术过程中包膜破裂或因挤压, 肿瘤细胞进入血管也可造成切除不净而复发。总之, 多形性腺瘤应视作具有潜在恶性行的中间型肿瘤。我们建议, 如果外检标本中出现包膜不完整或包膜浸润及 PCNA 指数偏高的病例在临床治疗上均可视作低度恶性肿瘤处理, 并扩大手术范围, 加强随访。

参考文献:

[1] Lauren V, Ackerman M D. 回允中译. 阿克曼外科病理学[M]. 沈阳: 辽宁教育出版社, 1999. 815.

[2] 王　洁, 董福生, 雍　平, 等. 多形性腺瘤 p^{53} 基因突变的 SSCP 及核酸序列的研究[J]. 中华口腔医学杂志, 1999, 34(5): 298—300.

[3] Sugano S, Mukai K, Tsuda H, *et al*. Immunohistochemical study of C-erbB-2 oncoprotein overexpression in human major salivary gland carcinoma: an indicator of aggressiveness [J]. Laryngoscope, 1992, 102(8): 923—927.

[4] Ordonez N G, Naggar A K, Giannoni C, *et al*. C—erbB—2/neu oncogene and ki-67 analysis in the assessment of palatal salivary gland neoplasms [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1995, 112(3): 391—398.

[5] Andersenc S J, Pedersen C, Krutchkoff D. Glial fibrillary acdic protein expression in pleomorphic adenoma of salivary gland. An immunoelectro microscopic study [J]. Ultrastruct Pathol, 1990, 14(1): 263—271.

[6] Guddo F, Fontanini G, Reina C, *et al*. The expression of basic fibroblast growth factor(bFGF) in tumor-associated stromal cells and vessels is inversely correlated with non-small cell lung cancer progression [J]. Human Pathol, 1999, 30(7): 788—794.

[7] 李纯纯, 朱　虹, 欧阳喈. 增殖细胞核抗原 PCNA 在涎腺肿瘤中的表达[J]. 现代口腔医学杂志, 1997, 11(4): 248—250.

[8] Trendell S, Oates J, Crocker J. The evaluation of salivary gland tumours using proliferating cell nuclear antige [J] . J Laryngol Otol, 1997, 111: 551—555.

（编辑　潘式文）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net