·病例分析·

下颌下腺多形性腺瘤复发伴双侧多发肺转移一例

寇鹏[1] 李志萍[2] 李迎梅[1] 孟箭[2]
[1]蚌埠医学院口腔医学院 233000; [2]徐州市中心医院口腔科 221000
通信作者:李志萍,Email:jslzp@163.com

【摘要】 多形性腺瘤是唾液腺肿瘤中最为常见的良性肿瘤,极少发生转移,临床及组织病理学将远处转移者称为转移性多形性腺瘤(MPA)。本文报道一例罕见的原发于下颌下腺的多形性腺瘤,术后复发伴双肺多发转移。给予患者下颌下腺区及肺部肿物联合手术切除术。现通过文献复习,分析该类疾病的临床病理特征、转移特点及治疗的策略要点。

【关键词】 多形性腺瘤; 肿瘤转移; 肺肿瘤; 下颌下腺
引用著录格式:寇鹏,李志萍,李迎梅,等. 下颌下腺多形性腺瘤复发伴双侧多发肺转移一例[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2021,15(5):300-304.
DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.05.008

Recurrent pleomorphic adenoma of submandibular gland with bilateral multiple pulmonary metastasis: A case report

Kou Peng[1], Li Zhiping[2], Li Yingmei[1], Meng Jian[2]
[1]School of Stomatology, Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China; [2]Department of Stomatology, the Central Hospital of Xuzhou, Xuzhou 221000, China
Corresponding author: Li Zhiping, Email: jslzp@163.com

【Abstract】 Pleomorphic adenoma is the most common benign tumor in salivary gland and its metastasis rarely occurs. The local or distant metastatic tumor of benign pleomorphic adenoma is clinically and histopathologically called metastatic pleomorphic adenoma (MPA). A rare case of pleomorphic adenoma was reported in this article. This patient suffered from a pleomorphic adenoma originally in the left submandibular gland, which was treated by surgical removal two years ago. Subsequently, a local recurrence of the pleomorphic adenoma with multiple bilateral pulmonary metastasis was found, so that the submaxillary area and lung masses were surgically exenterated. Upon the review of literature, the clinicopathological and metastatic features, as well as the key therapeutic strategies of this disease were discussed in this article.

【Key words】 Pleomorphic adenoma; Neoplasm metastasis; Lung neoplasms; Submandibular gland
DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.05.008

多形性腺瘤是临床常见的良性唾液腺肿瘤,镜下表现为良性的上皮成分及间质成分。良性多形性腺瘤发生远处转移较罕见,临床病例报道较少,其临床及组织病理学诊断为转移性多形性腺瘤(metastasizing pleomorphic adenoma,MPA)。徐州市中心医院于2021年5月收治1例肺转移性多形性腺瘤,现总结临床诊治过程报道如下。

临床资料

一、一般资料

患者,男,60岁,因主"左下颌下腺肿物切除术后2年余,局部复发2个月"于2021年5月20日来徐州市中心医院口腔颌面外科就诊。患者2年前于当地医院在全身麻醉下行"左下颌下腺肿物切除术",术后

病理诊断“多形性腺瘤,多结节生长”。1年前出现左颌下包块,约拇指大小,无痛且生长缓慢,近2个月生长加快,遂来院就诊,门诊排除新型冠状病毒肺炎后收治入院。胸部计算机体层摄影术(CT)检查发现肺占位,转移灶可能。近日来该病例无咳嗽、咳痰,未见明显消瘦,无呼吸困难等不适症状。颌面部专科检查:左颌下区长约6.0 cm术后瘢痕,局部见大小约3.0 cm×2.5 cm×3.5 cm肿物,呈多发结节状,质韧,边界清,活动度欠佳,按压稍有疼痛,无舌体麻木及运动受限,左侧下唇无偏斜面瘫表现(图1A)。

二、相关检查资料

1. 实验室检查:血常规、肝肾功、电解质等均无异常。

2. 影像学检查:(1)2019年首次接受颌下肿物手术时颌下区CT提示:左侧下颌下腺区占位,类囊性改变,与颈鞘未见粘连(图1B);胸部正位片示:未见肺内占位(图1C);(2)2021年入徐州市中心医院下颌下区高分辨CT示:左下颌下区多发类圆形占位,左下颌下腺缺如(图1D);胸部增强CT示:两肺内多发大小不等结节,边界清晰,不排除转移(图1E);正电子发射计算机体层显像仪(positron emission tomography and computed tomography,PET/CT)示:左侧上叶尖后段纵膈旁近前侧胸膜处结节及左侧下颌下区F-18氟代脱氧葡萄糖(F-18 fluorodeoxyglucose,FDG)代谢增高,考虑转移(图1F~1H)。

三、治疗

患者入院后完善各项术前检查,初步诊断为:“左下颌下腺多形性腺瘤复发及肺占位(考虑转移)”。按多学科协作诊疗(multidisciplinary team,MDT)流程完善术前相关科室会诊。

1. 胸外科会诊意见:不除外肺部转移灶,可考虑胸腔镜下活检,术中备快速病理,如与原发病理性质一致可同期行肺楔形切除术。

2. 放疗科会诊意见:患者颌下肿物生长明显加快,不除外多形性腺瘤恶变伴肺部转移,结合肺部CT表现为多发肺占位,可行手术切除,术后接受放射治疗。

3. 全身麻醉下行左侧下颌下肿物扩大切除术:术中见左颌下腺缺如,肿瘤与皮肤粘连,多结节状,包膜尚完整,与面神经下颌缘支毗邻,左腮腺下级受累,设计包含皮肤的长弧形切口,解剖面神经完整切除多发结节约5个。

4. 术中快速冰冻病理检查:下颌下腺快速病理诊断为多形性腺瘤,胸腔镜下肺部肿物快速病理诊断亦为多形性腺瘤。遂行肺部肿物楔形切除术。

四、病理学检查

1. 左下颌下腺肿瘤大体标本:灰红带皮肤组织一块内结节状物5枚,大小约4.0 cm×4.0 cm×3.0 cm~1.0 cm×0.5 cm×1.0 cm,包膜尚完整,切面灰白,部

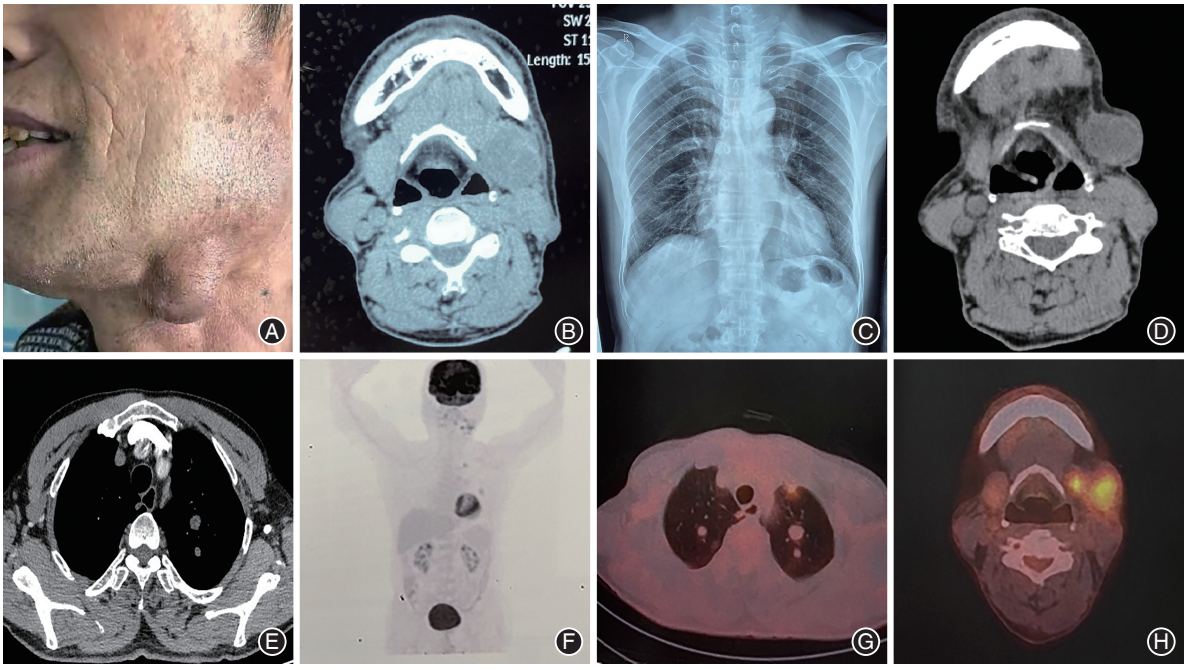

图1 肺转移性多形性腺瘤患者术前照片及影像学检查情况 A:复发术前侧面像;B:2019年手术前颌下区计算机体层摄影术(CT)显示左侧下颌下肿物与下颌下腺关系密切;C:2019年术前胸部正位片未见异常;D:2021年颌下区CT提示左侧颌下囊性占位;E:2021年胸部CT见两肺内多发大小不等结节;F~H:2021年正电子发射计算机体层显像仪(PET/CT)提示左侧颌下及肺部FDG高代谢信号

分囊性改变。(1)镜下观察:瘤细胞排列呈筛孔状、条索状或腺管状,瘤细胞多呈基底细胞样,大小较一致,胞浆少,核圆形,染色较深,核分裂象少见(图2)。(2)免疫组织化学检查:CK7、CK18、S100、P63、CK5/6、CD117(+),Ki67阳性指数10%;Calponin、Dog-1(-)。(3)病理诊断:左下颌下腺多形性腺瘤,内有腺样囊性癌成分(筛状型为主)。

2. 左肺上叶肿瘤大体标本:肺组织块内见,约4.0 cm × 3.0 cm × 2.5 cm ~ 1.0 cm × 1.0 cm × 0.8 cm肿物,剖面呈灰白色,胸腔镜下见表面胸膜凹陷。(1)镜下观察:肺组织标本内可见界限清楚的结节,无包膜,肿瘤细胞呈巢状或者条索状排列,部分肿瘤细胞排列呈腺管样,间质黏液样变性显著,局部间质呈软骨黏液样变性(图3)。(2)免疫组织化学检查:CK5/6、CK7、CK18、S100、P63、CD117(+),Ki67阳性指数10%;Calponin、Dog-1(-)。(3)病理诊断:左肺上叶多形性腺瘤,提示转移。

讨　论

多形性腺瘤也称作混合瘤,是临床中最为常见的唾液腺良性肿瘤,生长缓慢,占所有唾液腺肿瘤的60%。但多形性腺瘤易复发,少部分可有恶变潜能。2005年出版的世界卫生组织(World Health Organization, WHO)肿瘤分类(第3版)"头颈部肿瘤病理学及遗传学",将恶性多形性腺瘤分为癌在多形性腺瘤中(carcinoma ex-pleomorphic adenoma, CEPA)、癌肉瘤及MPA。MPA是一种极为罕见的低度恶性肿瘤[1],它是恶性多形性腺瘤分类中最不常见的一种类型,仅占所有恶性多形性腺瘤的1%[1],其流行病学特点、发病机制、治疗和预后尚不清楚[2]。文献报道,大多数多形性腺瘤转移病例在发生转移灶之前至少有过一次原发多形性腺瘤的复发[3]。"转移"在病理学上是恶性肿瘤的特征,因此MPA这一病名在病理学上是相互矛盾的。在WHO 2005年公布的分类中,MPA被定义为"一种组织学上良性的,但临床表现为原因不明的局部或远处转移的多形性腺瘤"[4],MPA目前尚未有一致的组织病理学指标可以区分转移性和非转移性多形性腺瘤。尽管肿瘤具有良性的组织学特征,但在22%的病例中仍有转移和致死的可能[3]。还有学者认为,MPA是多形性腺瘤到CEPA的病变发展过程中的一个重要环节[5]。MPA最早是由Foote和Frazell[6]于1953年首次报道,2015年Knight和Ratnasing等[7-9]对83例唾液腺多形性腺瘤病例进行综述,认为原发性多形性腺瘤的发病年龄为9 ~ 73岁,平均34.3岁,确诊为MPA患者的发病年龄11~83岁,平均49.5岁。多形性腺瘤到MPA之间发病的时间间隔为数月至51年,平均14.9年[10],其中女性稍多;越是年轻的多形性腺瘤患者罹患MPA的时间越早,发生其他部位转移的可能性越大,多次复发者恶变的潜能越高。但由

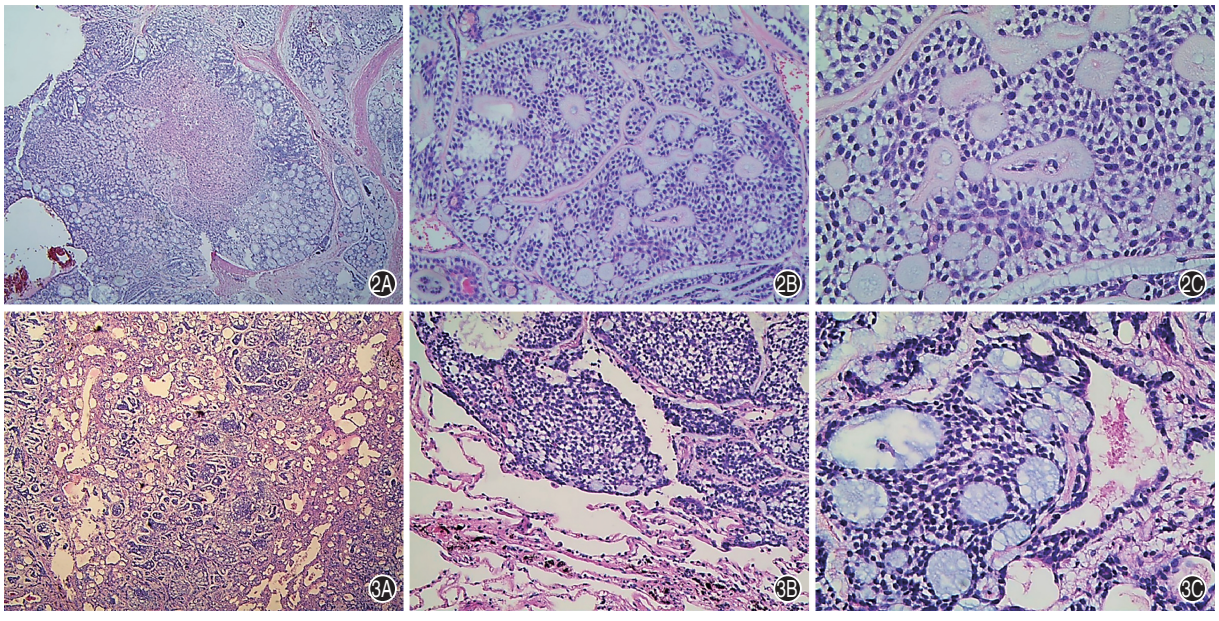

图2 下颌下腺肿瘤镜下表现(苏木精-伊红) 2A为低倍放大;2B为中倍放大;2C为高倍放大;瘤细胞排列呈筛孔状、条索状或腺管状,瘤细胞多呈基底细胞样,大小较一致,胞浆少,核圆形,染色较深,核分裂象少见 **图3** 肺部肿瘤镜下表现(苏木精-伊红) 3A为低倍放大;3B为中倍放大;3C为高倍放大;由上皮和间充质细胞组成的肿瘤细胞排列呈腺管样,见大量黏液软骨样组织,周围可见肺泡组织

于组织学表现和免疫组化等手段对其转移潜能不能检测,对于该肿瘤在分子遗传学上的改变尚待进一步研究。

复发及转移的流行病学特点为:多形性腺瘤最常见原发部位是腮腺(74.1%),其次为下颌下腺(14.8%)[11],罕见原发于肺部[12]。骨和肺是最常见的转移部位[13-14],其次是淋巴结,文献报道在锁骨、肾脏处也可出现转移肿瘤灶[15-16]。由于大多数MPA病例都发生在原发或复发病变的外科治疗之后,因此推测外科手术可能会使肿瘤细胞获得淋巴或静脉通路,从而促进肿瘤细胞的血源性扩散。Wermuth等[17]报道了一例原发于软腭的多形性腺瘤转移至肺,提出口腔内的肿瘤细胞经呼吸道播散的假设。

目前,还没有明确的指标可以预测多形性腺瘤的转移潜能。MPA组织病理学特征及免疫组化表达与良性多形性腺瘤相同,无恶性指征,与多形性腺瘤无法鉴别[18]。有研究报道,MPA更多表现为肿瘤细胞周围有丰富的黏液样基质[19],DNA倍体、癌基因、抑癌基因等分子因素与肿瘤转移之间的关系尚不明确[20]。近年有学者通过免疫生物标记物CD105的表达来区分多形性腺瘤和MPA[21]。磁共振成像(MRI)有助于识别复发性多形性腺瘤,原发性及转移性多形性腺瘤在T2加权像上显示高信号[22-23]。在PET/CT中,分析患者复发或转移的病灶的最大标准摄取值(maximal standardized uptake values,SUVmax)有利于诊断[24]。如考虑原发肺癌伴淋巴结转移,原发灶SUVmax = 10.18 ± 4.70,且SUV值与其分化程度及TNM分期有关[25]。本病例左肺上叶尖后段结节见异常放射性浓聚影(SUVmax = 3.5);双肺多发结节放射性稍浓聚影(SUVmax = 3.2)。这一定程度上提示了良性肿瘤的特征[26]。本病例中下颌下区异常放射性浓聚影(SUVmax = 4.8);虽然FDG-PET/CT在肿瘤学中起着关键作用,但FDG积聚并不是癌症特有的。唾液腺良性肿瘤对FDG摄取高,即SUVmax范围为0.9 ~ 18.0,恶性肿瘤的SUVmax范围为2.6 ~ 23.1,良、恶性肿瘤的SUVmax差异无统计学意义[27],良性唾液腺肿瘤(多形性腺瘤、沃辛瘤等)可以表现似恶性,考虑肿块的形状和边界可以提高腮腺恶性肿瘤的诊断准确率。如果PET/CT联合CT显示为圆形或椭圆形、边界清晰、密度均匀,则FDG阳性的唾液腺肿块可能是良性肿瘤,否则很可能是恶性肿瘤。本例患者高分辨CT提示为圆形,边界清楚,内见密度减低区,考虑良性病变为主。

虽然唾液腺多形性腺瘤较常见,但原发性的肺多形性腺瘤却很罕见,占所有多形性腺瘤的2% ~ 9%,占肺部肿瘤的1%,故肺部多形性腺瘤常见为转移灶。本病例患者首次手术前常规查体未见肺部占位,术后2年左下颌下原发灶复发同时发现肺部多发结节肿物,结合患者PET/CT表现,考虑为左下颌下多形性腺瘤伴肺部转移。精确地彻底切除多形性腺瘤,包括原发灶和转移灶的根治切除是预防MPA的最佳方法[28],放疗或化疗起辅助作用,单纯应用在控制疾病进展方面效果微乎其微,甚至有学者认为放疗可能加速肿瘤的复发及恶化,一些病例报道了化疗对多形性腺瘤的有效性[29]。本例术前通过口腔颌面外科、胸外科及放疗科多学科会诊,病史中近期肿瘤突然增大史,以及影像学显示下颌下区和肺部多发病变的信息提示,原发灶及转移性肺多形性腺瘤发生恶性转化可能,制定手术彻底切除计划。术后免疫组化结果证实:左下颌下腺多形性腺瘤复发,瘤体存在腺样囊性癌成分,属CEPA,且伴有肺部的转移,与术前诊断一致。

综上所述,肺转移性多形性腺瘤罕见,原发病灶内部伴有恶变的更为罕见,使用PET-CT等检查手段进行仔细观察对该病的诊断和进展预判有重要参考价值,PET/CT最大摄取值(SUVmax)对鉴别肺癌与唾液腺肿瘤具有一定的诊断价值,但对于唾液腺良恶性的鉴别无明显统计学意义,故要依据患者的PET/CT与CT或MRI的肿瘤成像的形态、边界、密度判断肿瘤性质,但组织病理学仍是病理诊断的金标准。依据肿瘤的病理变化特点,必要时建议患者接受术后放化疗,对有局部复发转移史的患者应长期随访。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Bradley PJ. 'Metastasizing pleomorphic salivary adenoma' should now be considered a low-grade malignancy with a lethal potential[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2005, 13(2): 123-126. DOI: 10.1097/01.moo.0000153450.87288.2a.

[2] Valstar MH, de Ridder M, van den Broek EC, et al. Salivary gland pleomorphic adenoma in the Netherlands: A nationwide observational study of primary tumor incidence, malignant transformation, recurrence, and risk factors for recurrence[J]. Oral Oncol, 2017, 66: 93-99. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.01.004.

[3] Nouraei SA, Ferguson MS, Clarke PM, et al. Metastasizing pleomorphic salivary adenoma[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 132(7): 788-793. DOI: 10.1001/archotol.132.7.788.

[4] Thompson L. World Health Organization classification of

tumours: Pathology and genetics of head and neck tumours[J]. Ear Nose Throat J, 2006,85(2):74.

[5] Czader M, Eberhart CG, Bhatti N, et al. Metastasizing mixed tumor of the parotid: Initial presentation as a solitary kidney tumor and ultimate carcinomatous transformation at the primary site[J]. Am J Surg Pathol, 2000,24(8):1159-1164. DOI:10.1097/00000478-200008000-00015.

[6] Foote FW Jr, Frazell EL. Tumor of the major salivary glands[J]. Cancer,1953,6(6):1065-1133. DOI:10.1002/1097-0142(195311)6:6<1065::aid-cncr2820060602>3.0.co;2-0.

[7] Knight J, Ratnasingham K. Metastasising pleomorphic adenoma: Systematic review[J]. Int J Surg, 2015,19:137-145. DOI:10.1016/j.ijsu.2015.04.084.

[8] Kotani Y, Motoyama Y, Nakai T, et al. Metastasizing pleomorphic adenoma in cavernous sinus: Letter to the editor[J]. Acta Neurochir(Wien), 2016,158(4):647-648. DOI:10.1007/s00701-016-2751-2.

[9] Young VS, Viktil E, Løberg EM, et al. Benign metastasizing pleomorphic adenoma in liver mimicking synchronic metastatic disease from colorectal cancer: A case report with emphasis on imaging findings[J]. Acta Radiol Open, 2015,4(8):2058460115594199. DOI:10.1177/2058460115594199.

[10] McGarry JG, Redmond M, Tuffy JB, et al. Metastatic pleomorphic adenoma to the supraspinatus muscle: A case report and review of a rare aggressive clinical entity[J]. J Radiol Case Rep, 2015,9(10):1-8. DOI:10.3941/jrcr.v9i10.2283.

[11] Marioni G, Marino F, Stramare R, et al. Benign metastasizing pleomorphic adenoma of the parotid gland: A clinicopathologic puzzle[J]. Head Neck, 2003,25(12):1071-1076. DOI:10.1002/hed.10319.

[12] 赵晨,张奇伟,卫聪慧,等. 原发性肺多形性腺瘤一例[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2019,11(1):73-76. DOI:10.3969/j.issn.1674-4136.2019.01.017.

[13] Ali S, Bryant R, Palmer FL, et al. Distant metastases in patients with carcinoma of the major salivary glands[J]. Ann Surg Oncol, 2015,22(12):4014-4019. DOI:10.1245/s10434-015-4454-y.

[14] Nakai A, Suzuki K, Furuse H, et al. Multiple metastasizing pleomorphic adenomas of the lung[J]. Intern Med, 2017,56(6):691-694. DOI:10.2169/internalmedicine.56.7596.

[15] Ebbing J, Blind C, Stein H, et al. Metastasizing pleomorphic adenoma presenting as an asymptomatic kidney tumor twenty-nine years after parotidectomy: Urological viewpoint and overview of the literature to date[J]. Rare Tumors, 2009,1(2):e54. DOI:10.4081/rt.2009.e54.

[16] 李晓霞,刘朝亮,张仁亚. 肾转移性多形性腺瘤临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2014,21(8):491-494. DOI:10.3969/j.issn.1007-8096.2014.08.009.

[17] Wermuth DJ, Mann CH, Odere F. Metastasizing pleomorphic adenoma arising in the soft palate[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1988,99(5):505-508. DOI:10.1177/019459988809900509.

[18] 张冬梅,魏建国. 肺转移性多形性腺瘤一例[J]. 中华病理学杂志, 2017,46(1):59-60. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.01.016.

[19] Manucha V, Ioffe OB. Metastasizing pleomorphic adenoma of the salivary gland[J]. Arch Pathol Lab Med, 2008,132(9):1445-1447. DOI:10.5858/2008-132-1445-MPAOTS.

[20] Takeuchi E, Shimizu E, Sano N, et al. A case of pleomorphic adenoma of the lung with multiple distant metastases: Observations on its oncogene and tumor suppressor gene expression[J]. Anticancer Res, 1998,18(3B):2015-2020.

[21] Yu M, Li X, Liang R, et al. A new ligand of CD105 screened out by phage display technology provides a reliable identification of recurrent or metastasizing pleomorphic adenoma from pleomorphic adenoma[J]. Int Immunopharmacol, 2018,65:37-43. DOI:10.1016/j.intimp.2018.09.042.

[22] Moonis G, Patel P, Koshkareva Y, et al. Imaging characteristics of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland[J]. Am J Neuroradiol, 2007,28(8):1532-1536. DOI:10.3174/ajnr.A0598.

[23] Koral K, Sayre J, Bhuta S, et al. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland in pediatric and adult patients: Value of multiple lesions as a diagnostic indicator[J]. Am J Roentgenol, 2003,180(4):1171-1174. DOI:10.2214/ajr.180.4.1801171.

[24] Masamichi K, Takashi T, Mitsuru K, et al. Metastasizing pleomorphic adenoma in the multiple organs: A case report on FDG-PET/CT imaging[J]. Medicine (Baltimore), 2018,97(23):e11077. DOI:10.1097/MD.0000000000011077.

[25] 吴忠伟. 肺癌患者PET-CT的最大标准摄取值的临床意义[J]. 影像研究与医学应用, 2021,5(13):66-67,69. DOI:10.3969/j.issn.2096-3807.2021.13.032.

[26] He KX, Peng MM, Li X, et al. A case of multiple pulmonary metastasizing pleomorphic adenomas of the salivary gland[J]. Chin Med J(Engl), 2020,133(2):235-236. DOI:10.1097/CM9.0000000000000599.

[27] Wang HC, Zuo CT, Hua FC, et al. Efficacy of conventional whole-body 18F-FDG PET/CT in the incidental findings of parotid masses[J]. Ann Nucl Med, 2010,24(8):571-577. DOI:10.1007/s12149-010-0394-6.

[28] 孙海鹏,冯力,范海东,等. 184例腮腺肿瘤临床治疗分析[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2010,4(3):275-278. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2010.03.011.

[29] Witt RL, Eisele DW, Morton RP, et al. Etiology and management of recurrent parotid pleomorphic adenoma[J]. Laryngoscope, 2015,125(4):888-893. DOI:10.1002/lary.24964.

(收稿日期:2021-07-17)

(本文编辑:王嫚)