

## 泪腺腺样囊性癌高级别转化临床预后分析

周波 林婷婷 刘勋 朱利民 何彦津

300384 天津医科大学眼科医院

通信作者:何彦津, Email: yanjinhe88@126. com

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 06. 009

**【摘要】** 目的 分析总结泪腺腺样囊性癌高级别转化(LACC-HGT)患者的临床特点及预后情况。方法 采用回顾性病例对照研究设计,收集天津医科大学眼科医院 2008 年 8 月至 2017 年 3 月收治的 17 例泪腺腺样囊性癌(LACC)患者的病理切片行苏木精-伊红染色和免疫组织化学染色,根据病理结果将患者分为 LACC-HGT 组(6 例)和非高级别转化(NLACC-HGT)组(11 例),分析两组患者的临床特点及预后情况。结果 LACC-HGT 组和 NLACC-HGT 组患者的既往史、临床表现、影像学表现、TNM 分级及治疗方案比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ );LACC-HGT 组患者术后 2 年复发率及术后 5 年转移率、死亡率均高于 NLACC-HGT 组(均  $P < 0.05$ ),LACC-HGT 组患者存活时间明显短于 NLACC-HGT 组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.152, P = 0.004$ )。结论 LACC 的 HGT 转化加速了肿瘤复发、远处转移等临床侵袭过程,致使患者死亡率升高,术后生存时间缩短,且常规的治疗方法效果欠佳。LACC 临床病理诊断过程中应重视 HGT 成分的检测。

**【关键词】** 眼眶肿瘤; 腺样囊性癌; 高级别转化; 临床特点; 预后

**基金项目:** 天津市自然科学基金青年项目 (16JCQNJC12300)

### Clinical features and prognosis of lacrimal gland adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation

Zhou Bo, Lin Tingting, Liu Xun, Zhu Limin, He Yanjin

Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China

Corresponding author: He Yanjin, Email: yanjinhe88@126. com

**【Abstract】 Objective** To summarize the clinical characteristics and prognosis of lacrimal gland adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation (LACC-HGT). **Methods** A retrospective study was adopted. Seventeen patients with lacrimal gland adenoid cystic carcinoma (LACC) were collected from August 2008 to March 2017 in Tianjin Medical University Eye Hospital. Hematoxylin-eosin staining and immunohistochemical staining were performed on tumor sections of 17 LACC patients. According to the pathology results, the patients were divided into LACC-HGT group (6 patients) and non-LACC-HGT (NLACC-HGT) group (11 patients), and the clinical characteristics and prognosis of the two groups were analyzed by using Fisher's exact test and Log-Rank test.

**Results** The medical histories, clinical features, imaging features, TNM staging and treatment protocols were not significantly different between the two groups (all at  $P > 0.05$ ). The 2-year local recurrence rate, 5-year distant metastasis rate and 5-year death rate of patients with LACC-HGT were significantly higher than patients with NLACC-HGT (all at  $P < 0.05$ ). Survival analysis results showed that the survival time of LACC-HGT group was obviously shorter than that of NLACC-HGT group. **Conclusions** LACC-HGT accelerate the invasion process of local recurrence and distant metastasis, and enhance the death rate. The detection of HGT components should be considered in the process of LACC diagnosis.

**【Key words】** Orbital neoplasms; Carcinoma, adenoid cystic; High-grade transformation; Clinical features; Prognosis

**Fund program:** Natural Science Foundation for Young Scholars of Tianjin, China (16JCQNJC12300)

泪腺腺样囊性癌(lacrimal gland adenoid cystic carcinoma, LACC)是常见的泪腺恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,在泪腺肿瘤中的发病率仅次于多形性腺瘤<sup>[2]</sup>。LACC 多于中年发病,虽然生长缓慢,但侵袭性很强,复发率和死亡率均较高<sup>[3]</sup>。LACC 主要由导管上皮细胞和肌上皮细胞构成,分为筛状型、管状型及实体型 3 种病理类型,而筛状型和管状型多同时存在于同一肿瘤中<sup>[4]</sup>。除了经典的病理学类型之外,有文献报道了 LACC 可以

发生去分化,形成一种新的病理学类型,表现为肿瘤结构旁出现具有多形性、有丝分裂活跃的高级别癌组织,与经典的 LACC 组织共存但分界清晰,这种新的病理学类型被称为泪腺腺样囊性癌高级别转化(lacrimal gland adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation, LACC-HGT)<sup>[5]</sup>。现有文献报道的 LACC-HGT 病例较少,但其恶性度较高,肿瘤复发率、远处转移率及死亡率均比 LACC 病例高。本研究整合

理天津医科大学眼科医院确诊的 LACC 病例的临床资料,并对所有病例的标本进行苏木精-伊红染色和免疫组织化学染色,确诊 LACC-HGT 病例,分析其临床特征及预后情况。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用回顾性病例对照研究。收集 2008 年 8 月至 2017 年 3 月在天津医科大学眼科医院就诊的 17 例 LACC 患者病历资料,所有患者均有详细的诊疗、随访记录和明确的组织病理学诊断,其中男 6 例,女 11 例;患者就诊时年龄 23~71 岁,平均(46±16)岁;所有患者均为单眼发病,其中右眼 11 例,左眼 6 例。本研究中标本的使用遵循赫尔辛基宣言和所有相关的法律、法规。

### 1.2 方法

**1.2.1 苏木精-伊红染色观察肿瘤标本组织结构** 所有患者的标本均经中性甲醛固定、石蜡包埋后在病理科存档。将蜡块切成厚度 4 μm 切片,65℃温箱烤片 30 min,二甲苯连续脱蜡 2 次,每次 15 min,无水乙醇脱二甲苯 3 次,体积分数 80% 乙醇脱二甲苯 1 次,各 5 min,充分水洗;然后苏木素染色 5 min,流水冲洗 3 s,体积分数 95% 乙醇脱水 5 s,伊红染色 1 min,流水冲洗 3 s,80% 乙醇脱水 1 次,95% 乙醇脱水 2 次,各 3 s,无水乙醇脱水 5 min,二甲苯浸泡 2 次,各 3 min,最后用中性树胶封片。

**1.2.2 免疫组织化学染色观察肿瘤组织中平滑肌肌动蛋白、p63、Ki-67 和 p53 的表达** 将组织切成厚度 4 μm 切片,然后经过烤片、脱蜡、脱二甲苯、水化、抗原修复等常规步骤后,加入适量的内源性过氧化物酶阻断剂,室温孵育 10 min,磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline, PBS)冲洗 3 次,每次 3 min,加入适量的封闭用正常山羊血清工作液,室温孵育 10 min, PBS 缓冲液冲洗 3 次,分别用小鼠抗人平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)单克隆抗体(ZM-0003, 1:100)、小鼠抗人 p63 单克隆抗体(ZM-0406, 1:150)、小鼠抗人 Ki-67 单克隆抗体(ZM-0165, 1:150)及小鼠抗人 p53 单克隆抗体(ZM-0405, 1:100)(北京中杉金桥生物技术有限公司),4℃孵育过夜, PBS 冲洗 3 次,滴加适量生物素标记山羊抗小鼠 IgG 聚合物(北京中杉金桥生物技术有限公司, SP-9002),室温孵育 15 min, PBS 冲洗 3 次,滴加适量辣根过氧化物酶标记链霉卵白素工作液,室温孵育 15 min, PBS 冲洗 3 次,二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色,流水冲洗,苏木素复染核,分化、自来水冲洗返蓝,然后脱水、透明、封片。

SMA 用血管平滑肌作为阳性对照(细胞质着色)、鳞状上皮作为阴性对照;p63 用鳞状上皮作为阳性对照(核着色)、纤维结缔组织作为阴性对照;p53 和 Ki-67 用鳞状细胞癌作为阳性对照(核着色),间质作为阴性对照。

**1.2.3 免疫组织化学染色结果分析** 所有病理切片均由天津医科大学眼科医院一位病理学诊断经验丰富的医师进行盲法评估,并外请一位病理学专家再次确认结果。判定标准:采用参考文献[6]的评分标准进行半定量积分判定:(1)按无着色、阳性细胞数<1/3、1/3~2/3 和>2/3 分别判定为 0、1、2、3 分;(2)按无着色、黄色、棕黄色和棕褐色染色分别判定为 0、1、2、3 分;根据两项积分之和判定其结果,每例切片均任意观察 5 个高倍镜视野(×400),取其平均值,0 分为阴性,1~2 分为弱阳性,3~4 分为阳性,>4 分为强阳性。

**1.2.4 LACC-HGT 的诊断及分组** LACC-HGT 的诊断参照 Sato 等<sup>[7]</sup>提出的典型组织学形态标准,包括 4 大项、12 小项:(1)生长方式 ①实性细胞巢明显增大,大于 1 个低倍镜视野;②粉刺样坏死;③钙化;④磷化或乳头状生长。(2)细胞异型性明显增加 ①核增大;②核膜厚;③染色质空泡状;④核仁明显;⑤核分裂象增多;⑥Ki-67 显示肿瘤细胞增生活性增高。(3)肌上皮减少或消失 免疫组织化学染色检查肌上皮标志物 p63、SMA 阳性细胞减少。(4)间质促纤维结缔组织增生等。满足 4 个大项或部分满足大项涵盖的小项标准即诊断为 LACC-HGT。根据病理学染色结果,将患者分为 LACC-HGT 组和非腺样囊性癌高级别转化(non-lacrimal gland adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation, NLACC-HGT)组,分别对 2 个组患者的住院记录、手术记录、影像学结果及随访记录等进行分析。根据美国肿瘤联合委员会提出的 TNM 分期方法对患者进行分期<sup>[8]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。运用 Fisher 精确检验、Kaplan-Meier 生存分析和 Log-Rank 检验分析相关数据。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

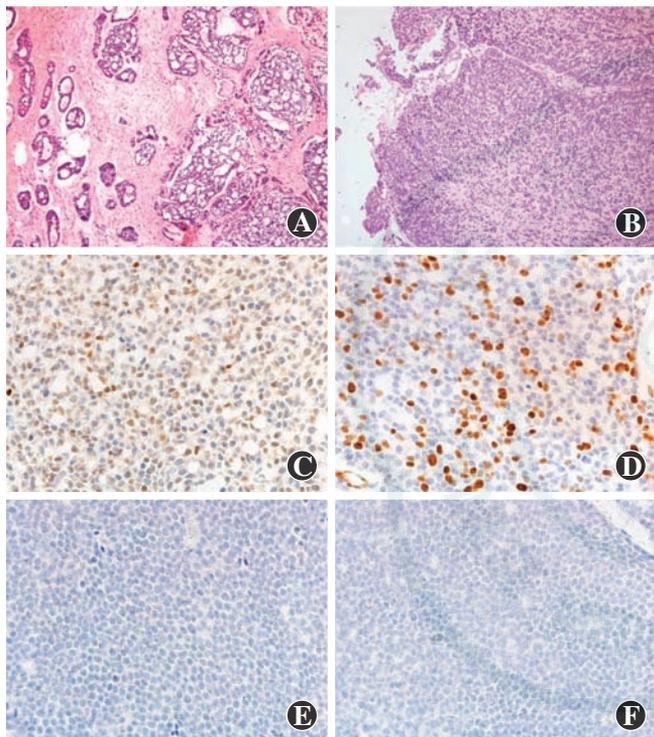
## 2 结果

### 2.1 病理染色

**2.1.1 病理类型** 肿瘤标本苏木精-伊红染色结果显示,筛状-管状型 5 例,可见肿瘤细胞排列成筛网状,筛网内含黏液样物质,同时亦可见呈管状排列的肿瘤细胞(图 1A);实体型 8 例,肿瘤细胞呈片状分布,无小管或筛孔样结构(图 1B);既含有筛状-管状型又含

有实体型(筛状-管状+实体型)4 例(表 1)。

**2.1.2 免疫组织化学染色** p63 和 SMA 在 NLACC-HGT 组织中,阳性表达率较高,约占 50%;而在 LACC-HGT 中阳性表达率则明显减少,为 0~20%,在局部区域无表达。p53 在 NLACC-HGT 组织中弱表达或中等强度表达,阳性率为 0~20%;在 LACC-HGT 组织中 p53 中等强度表达或强表达,阳性率为 15%~30%。Ki-67 阳性表达率在 NLACC-HGT 组织中为 2%~5%,在 LACC-HGT 组织中为 30%~50%(表 1,图 1C~F)。



**图 1 LACC 标本组织病理学染色和免疫组化染色** A:筛状型和管状型 LACC 同时存在于同一肿瘤中,左侧肿瘤细胞成管状分布,右侧肿瘤细胞排列成筛网状,内见较多微管腔(HE ×100) B:实体型 LACC 肿瘤细胞紧密排列成片状,其内无管腔(HE ×100) C:LACC-HGT 标本中 p53 着染阳性,阳性率为 15%~30%(DAB ×400) D:LACC-HGT 标本中 Ki-67 高表达,阳性率为 30%~50%(DAB ×400) E:LACC-HGT 标本中 p63 着染阳性(DAB ×400) F:LACC-HGT 标本中,SMA 染色阴性(DAB ×400)

**2.1.3 LACC-HGT 病理诊断** 根据苏木精-伊红染色和免疫组织化学染色结果,参照 Seethala 诊断标准,诊断为 LACC-HGT 患者 6 例,NLACC-HGT 患者 11 例(表 1)。

**表 1 LACC 患者病理染色结果**

患者	病理分型	病理评分				LACC-HGT
		SMA	p63	p53	Ki67	
1	筛状-管状	5	4	3	1	否
2	筛状-管状	5	5	0	3	否
3	筛状-管状	4	4	3	3	否
4	筛状-管状	4	3	0	1	否
5	筛状-管状	4	5	0	2	否
6	实体	4	5	3	2	否
7	实体	5	0	0	0	否
8	实体	3	5	3	3	否
9	实体	1	5	5	5	是
10	实体	3	3	5	5	是
11	实体	5	0	5	1	否
12	实体	0	0	5	5	是
13	实体	0	0	4	5	是
14	筛状-管状+实体	0	5	4	5	是
15	筛状-管状+实体	0	0	4	5	是
16	筛状-管状+实体	5	0	5	1	否
17	筛状-管状+实体	4	4	5	1	否

注:LACC:泪腺腺样囊性癌;SMA:平滑肌肌动蛋白;LACC-HGT:泪腺腺样囊性癌高级别转化

**2.2 临床资料分析**

**2.2.1 既往史** LACC-HGT 患者中,初发病例 5 例,占 83.3%(5/6),复发病例 1 例,占 16.7%(1/6);NLACC-HGT 患者中,初发病例 6 例,占 54.5%(6/11),复发病例 5 例,占 45.5%(5/11)(表 2)。对比 2 个组患者复发病例数,差异无统计学意义( $P=0.333$ )。

**2.2.2 临床表现** LACC-HGT 患者中,出现眶周疼痛或压痛症状者 5 例,出现眼球突出者 6 例,可触及眶内肿物者 5 例,伴有眼球运动障碍者 3 例,伴有眼睑水肿

**表 2 17 例 LACC 患者临床资料**

患者	性别	年龄	眼别	视力	既往史	临床表现和病程	影像学表现	TNM 分期	治疗方法	随访时间(月)	复发时间(月)	转移情况	生存状况
1	女	68	右眼	0.5	泪腺混合瘤恶变为腺样囊性癌;手术+放射治疗	眼球突出、眼睑水肿、眼眶肿物、眼球运动障碍、压痛;6 个月	右眶外上方肿物,眶骨破坏	T <sub>4b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	手术+放射治疗	18	1	17 个月脑转移	死亡
2	男	59	左眼	0.5	泪腺混合瘤恶变为腺样囊性癌并发生肺转移;手术+放射治疗+化学治疗	眼眶肿物、上睑下垂、眼球运动障碍、眼眶肿物;18 个月	左眶外上方肿物,眶骨破坏,双肺结节影	T <sub>4b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>1</sub>	手术+化学治疗	53	无	术前肺转移	带瘤生存

续表 2

患者	性别	年龄	眼别	视力	既往史	临床表现和病程	影像学表现	TNM 分期	治疗方法	随访时间(月)	复发时间(月)	转移情况	生存状况
3	男	46	左眼	1.0	无	眼眶肿物、压痛;2 个月	左眶外上方肿物,瘤内有钙斑,侵及外直肌	T <sub>4a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	手术+放射治疗	21	13	无	生存
4	女	29	左眼	0.5	无	眼眶肿物、眼球突出、眼眶疼痛、视物模糊、眼睑水肿、上睑下垂、眼球运动障碍;12 个月	左眶外上方肿物,眶骨压缩	T <sub>4b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	手术+放射治疗	12	无	无	生存
5	男	59	右眼	0.1	腺样囊性癌;手术+放射治疗+化学治疗	眼球突出、眼睑水肿、视物模糊、眼球运动障碍;12 个月	右眶内上方肿物,眶骨破坏	T <sub>4b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	手术+放射治疗	10	无	无	生存
6	女	27	右眼	0.3	无	眼眶疼痛、眼球突出、眼眶肿物;24 个月	右眶外上方肿物,眶骨压缩	T <sub>4b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	手术+放射治疗	103	无	无	生存
7	女	39	右眼	0.6	腺样囊性癌;手术+放射治疗	眼球突出、眼睑水肿、眼眶肿物、眼球运动障碍、压痛;9 个月	右眶外侧肿物,眶骨破坏	T <sub>4b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	手术+化学治疗	102	30	无	生存
8	女	61	右眼	0.6	无	眼眶疼痛、眼球突出、眼睑水肿、上睑下垂;6 个月	右眶外侧肿物,侵及外直肌	T <sub>3b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	手术	93	76	76 个月肺转移	带瘤生存
9	女	34	右眼	0.4	无	眼睑水肿、上睑下垂、眼球突出、视物模糊、眼球运动障碍;4 个月	右眶外上方肿物,瘤内有钙斑,眶骨破坏	T <sub>4b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	手术+化学治疗	11	9	9 个月脑、死亡肺转移	死亡
10	女	23	左眼	1.0	无	眼眶疼痛、眼球突出、眼睑水肿、眼眶肿物;6 个月	左眶外上方肿物,眶骨破坏	T <sub>4b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	手术+放射治疗	6	6	6 个月脑转移	死亡
11	女	68	右眼	0.15	腺样囊性癌;手术+放射治疗	眼球突出、视物模糊、眼睑水肿、眼球运动障碍、眼眶肿物;3 个月	右眶外上方肿物,眶骨破坏	T <sub>4b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	手术	65	无	无	生存
12	女	50	左眼	0.5	无	眼睑水肿、眼球突出、眼眶肿物、眼眶疼痛、眼球运动障碍;6 个月	左眶外上方肿物,眶骨缺失,与颅内沟通	T <sub>4b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>1</sub>	手术+放射治疗	17	13	术前转移,13 个月骨转移	死亡
13	女	35	右眼	1.0	无	眼睑水肿、眼眶疼痛、眼球突出、眼眶肿物;2 个月	右眶外侧肿物	T <sub>3b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	手术+放射治疗	20	15	无	生存
14	男	43	右眼	1.0	腺样囊性癌;手术	眼眶疼痛、眼球突出、复视、眼睑水肿、上睑下垂、眼眶肿物;3 个月	右眶外上方肿物,眶骨破坏	T <sub>4b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	手术+放射治疗+化学治疗	43	22	32 个月肺转移	死亡
15	男	42	左眼	0.8	无	眼眶肿物、眼球突出、眼眶疼痛、眼睑水肿、眼球运动障碍;6 个月	左眶上方肿物,侵及上直肌、视神经	T <sub>4a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	手术	18	15	15 个月脑转移	死亡
16	女	33	右眼	1.0	无	眼球突出、复视;2 个月	右眶外上方肿物	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	手术+放射治疗	15	无	无	生存
17	男	71	右眼	眼前手动	无	视物模糊、眼球运动障碍;2 个月	右眶外上方肿物,眶骨缺失,与颅内沟通	T <sub>4b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>1</sub>	手术+放射治疗	4	3	术前脑转移	带瘤生存

注:LACC:泪腺腺样囊性癌

者 6 例,伴有上睑下垂者 2 例,出现视物模糊者 1 例,出现复视者 1 例;NLACC-HGT 患者中,出现眶周疼痛或压痛症状者 6 例,出现眼球突出者 9 例,可触及眶内肿物者 7 例,伴有眼球运动障碍者 7 例,伴有眼睑水肿者 6 例,伴有上睑下垂者 3 例,出现视物模糊者 4 例,出现复视者 1 例。对比两组患者各项临床表现例数,差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )(表 3)。

表 3 2 个组 LACC 患者临床表现对比(n)

组别	总例数	不同临床表现患者例数							
		眶周疼痛或压痛	眼球突出	眶内肿物	眼球运动障碍	眼睑水肿	上睑下垂	视物模糊	复视
LACC-HGT 组	6	5	6	5	3	6	2	1	1
NLACC-HGT 组	11	6	9	7	7	6	3	4	1
P 值		0.333	0.515	0.600	0.644	0.102	1.000	0.600	1.000

注:LACC:泪腺腺样囊性癌;NLACC:非泪腺腺样囊性癌;HGT:高级转化(Fisher 精确检验)

**2.2.3 影像学表现** LACC-HGT 患者中,眼眶 CT 见眶骨压缩或破坏者 4 例,占 66.7% (4/6),与颅内沟通者 1 例,占 16.7% (1/6);NLACC-HGT 患者中,眼眶 CT 见眶骨压缩或破坏者 8 例,占 72.7% (8/11),与颅内沟通者 1 例,占 9.1% (1/11)。2 个组患者眼眶 CT 有骨质压缩或破坏例数和颅内沟通例数比较,差异均无统计学意义(均  $P=1.000$ )(表 2)。

**2.2.4 TNM 分期** LACC-HGT 患者中, $T_2N_0M_0$  有 0 例, $T_{3b}N_0M_0$  有 1 例, $T_{4a}N_0M_0$  有 1 例, $T_{4b}N_0M_0$  有 3 例, $T_{4b}N_0M_1$  有 1 例;NLACC-HGT 患者中, $T_2N_0M_0$  有 1 例, $T_{3b}N_0M_0$  有 1 例, $T_{4a}N_0M_0$  有 1 例, $T_{4b}N_0M_0$  有 6 例, $T_{4b}N_0M_1$  有 2 例。2 个组患者各 TNM 时期病例数比较,差异无统计学意义( $P=1.000$ )(表 4)。

表 4 2 个组不同 TNM 分期 LACC 患者例数对比(n)

组别	总例数	不同 TNM 分期患者例数				
		$T_2N_0M_0$	$T_{3b}N_0M_0$	$T_{4a}N_0M_0$	$T_{4b}N_0M_0$	$T_{4b}N_0M_1$
LACC-HGT 组	6	0	1	1	3	1
NLACC-HGT 组	11	1	1	1	6	2
P 值		1.000				

注:LACC:泪腺腺样囊性癌;NLACC:非泪腺腺样囊性癌;HGT:高级转化(Fisher 精确检验)

**2.2.5 治疗方案** LACC-HGT 患者中,单纯行手术治疗者 1 例,肿瘤切除术后行放射治疗者 4 例,肿瘤切除术后行化学治疗者 1 例,肿瘤切除术后行放射治疗和

化学治疗者 1 例;NLACC-HGT 患者中,单纯行手术治疗者 2 例,肿瘤切除术后行放射治疗者 7 例,肿瘤切除术后行化学治疗者 2 例。2 个组患者各种治疗方案病例数,差异无统计学意义( $P=0.847$ )(表 5)。

表 5 2 个组不同治疗方式 LACC 患者例数对比(n)

组别	总例数	不同治疗方式患者例数			
		单纯手术	手术+放射治疗	手术+化学治疗	手术+放射治疗+化学治疗
LACC-HGT 组	6	1	3	1	1
NLACC-HGT 组	11	2	7	2	0
P 值		0.847			

注:LACC:泪腺腺样囊性癌;NLACC:非泪腺腺样囊性癌;HGT:高级转化(Fisher 精确检验)

**2.2.6 随访情况** LACC-HGT 患者术后随访时间 6~43 个月,平均随访时间 19 个月。术后肿瘤复发 6 例,占 100%;6 例患者均在术后 2 年内复发。出现远处转移 5 例,占 83.3%;其中术前发生远处转移 1 例,术后远处转移 5 例,术后 2 年内转移 4 例,术后 5 年内转移 5 例;其中 1 例患者术前脑转移,术后 13 个月出现骨转移。死亡 5 例,占 83.3%;其中术后 2 年内死亡 4 例,术后 5 年内死亡 5 例。NLACC-HGT 患者术后随访时间 4~103 个月,平均随访 45 个月。术后肿瘤复发 5 例,占 45.5%;术后 2 年内复发 3 例,术后 5 年内复发 4 例。出现远处转移 4 例,占 36.4%;其中术前发生远处转移 2 例,术后远处转移 2 例,术后 2 年内转移 1 例,术后 5 年内转移 1 例。死亡 1 例,占 9.1%,术后 18 个月死亡。带瘤生存患者 4 例(表 2)。

排除术后随访时间不到 2 年的非死亡病例,LACC-HGT 为 5 例,NLACC-HGT 为 6 例,2 个组患者术后 2 年的肿瘤复发率分别为 100% (5/5) 和 16.7% (1/6),二者比较差异有统计学意义( $P=0.014$ );两组患者术后 2 年的肿瘤转移率分别为 80% (4/5) 和 16.7% (1/6),差异无统计学意义( $P=0.080$ );两组患者术后 2 年的死亡率分别为 80% (4/5) 和 16.7% (1/6),差异无统计学意义( $P=0.080$ )。排除术后随访时间不到 5 年的非死亡病例,LACC-HGT 5 例,NLACC-HGT 5 例,两组患者术后 5 年的肿瘤复发率分别为 100% (5/5) 和 40% (2/5),差异无统计学意义( $P=0.167$ );2 个组患者术后 5 年的肿瘤转移率分别为 100% (5/5) 和 20% (1/5),差异有统计学意义( $P=0.048$ );2 个组患者术后 5 年的死亡率分别为 100% (5/5) 和 20% (1/5),差异有统计学意义( $P=0.048$ )(表 6)。

表 6 2 个组患者预后情况比较 (n)

组别	总例数	随访超过 2 年 和 2 年内死亡 的总例数	术后 2 年复发 例数	术后 2 年 转移例数	术后 2 年 死亡例数	随访超过 5 年 和 5 年内死亡 的总例数	术后 5 年 复发例数	术后 5 年 转移例数	术后 5 年 死亡例数
LACC-HGT 组	6	5	5	4	4	5	5	5	5
NLACC-HGT 组	11	6	1	1	1	5	2	1	1
P 值			0.014	0.080	0.080		0.167	0.048	0.048

注: LACC-HGT: 泪腺腺样囊性癌高级别转化; NLACC-HGT: 非泪腺腺样囊性癌高级别转化 (Fisher 精确检验)

### 2.3 2 个组 Kaplan-Meier 生存分析和 Log-Rank 检验比较

LACC-HGT 生存曲线低, 下降陡峭: 1 年内死亡 2 例, 占 33.3%; 2 年内死亡 4 例, 占 66.7%; 5 年内死亡 5 例, 占 83.3%。NLACC-HGT 生存曲线高, 下降缓慢: 1 年内没有患者死亡; 2 年内死亡 1 例, 占 9.1%; 5 年内死亡 1 例, 占 9.1% (图 2)。Log-Rank 检验比较 2 个组生存曲线, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 8.152, P = 0.004$ )。

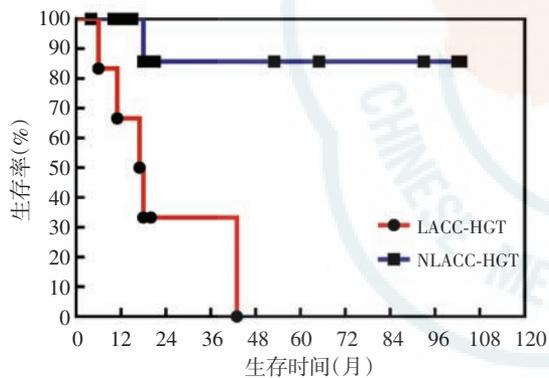


图 2 2 个组 Kaplan-Meier 生存分析 LACC-HGT 生存曲线低, 下降陡峭 LACC: 泪腺腺样囊性癌; NLACC: 非泪腺腺样囊性癌; HGT: 高级别转化

### 3 讨论

肿瘤 HGT 是在 1971 年由 Dahlin 和 Beabout 首次提出的, 他们在低级别的软骨肉瘤组织切片中发现有边界清晰的高级别肉瘤组织存在, 而在这之前, 它一直被称为肿瘤的去分化<sup>[9]</sup>。

HGT 可发生于多种肿瘤组织中, 有文献报道的发生 HGT 的肿瘤包括腺泡细胞癌、低级别多形性腺癌、低级别黏液表皮样癌、肌上皮细胞癌和透明细胞癌<sup>[10-14]</sup>。腺样囊性癌高级别转化 (adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation, ACC-HGT) 在 1999 年由 Cheuk 等<sup>[15]</sup>首次报道, 之后越来越多的病例被报道出来<sup>[16-17]</sup>。

ACC 是一种不断缓慢进展的恶性肿瘤, 其术后局部复发率和远处转移率均较高, 远期预后较差。ACC

主要由导管上皮和肌上皮细胞组成, 其中肌上皮细胞占主导地位。典型的肿瘤细胞类似基底样细胞, 其内细胞质较少, 呈嗜嗜性, 细胞核呈圆形或卵圆形, 核仁较小, 不易察觉<sup>[18]</sup>。ACC 主要有以下几种病理类型: (1) 筛状型最常见, 肿瘤细胞排列成形态多样的细胞团块, 其内含有大小不等的微囊腔, 呈筛孔状, 囊腔内含有透明的玻璃样物质, 呈嗜酸性或嗜碱性; (2) 管状型最少, 该类型被认为是筛状型的纵行切面, 肿瘤细胞排列成管状浸润周围的正常组织, 多伴有筛状型存在; (3) 实体型肿瘤细胞紧密排列成片状实性团块, 其内没有管腔结构, 团块中央可见凝固型坏死, 其内多见典型的肿瘤细胞及核分裂象<sup>[19]</sup>。

ACC-HGT 是由传统的 ACC 细胞转化而来的高级别的肿瘤形态, 主要表现为间变性大细胞团块, 缺少导管上皮和肌上皮细胞分化。ACC-HGT 与 ACC 多同时存在于同一肿瘤中, 与传统的 ACC 组织分界明显, 也可在 2 种组织形态之间见到过渡区域。ACC-HGT 组织中肿瘤细胞巢明显增大, 呈鳞状或乳头状生长, 其内见粉刺样坏死或钙化; 其内细胞异型性明显增加, 细胞核增大, 核仁明显, 核分裂象增多, 有丝分裂率较高, 细胞质增多, 呈空泡状; 间质可见促纤维结缔组织增生<sup>[20]</sup>。ACC-HGT 中肌上皮细胞分化缺失, 而肿瘤细胞增生活性增高, 免疫组织化学染色可见 p63、SMA、平滑肌肌球蛋白重链抗体及小鼠抗人 S-100 蛋白单克隆抗体等肌上皮细胞表面抗原染色阴性, Ki-67 和 p53 等显示细胞增生活性的表面抗原染色阳性率增高<sup>[21]</sup>。

与筛状型和管状型 ACC 相比, 实体型 ACC 预后最差。Bhayani 等<sup>[22]</sup>报道筛状型 ACC 远处转移率为 8%, 管状型 ACC 远处转移率为 17%, 而实体型 ACC 远处转移率高达 73%, 明显高于前 2 种类型。Hellquist 等<sup>[23]</sup>报道的大部分 ACC-HGT 患者的预后情况比实体型 ACC 更差。本研究中比较 LACC-HGT 和 NLACC-HGT 患者的预后情况发现, 2 个组患者既往史、临床表现、影像学表现及治疗方案均无明显差异, 而 LACC-HGT 组患者的术后 2 年肿瘤复发率及术后 5 年肿瘤复发率、转移率、死亡率均明显高于 NLACC-

HGT 组患者。患者的生存分析结果显示, LACC-HGT 组死亡率为 83.3%, 明显高于 NLACC-HGT 组的 9.1%; LACC-HGT 组患者的存活时间明显较 NLACC-HGT 组患者短, 说明 LACC 的 HGT 促使肿瘤恶性程度升高, 加速了肿瘤复发、远处转移及患者死亡的临床侵袭过程。因此, 病理医师能否准确诊断出 LACC-HGT 对于临床医师评估患者预后以及后续的治疗至关重要。然而, 多数 LACC-HGT 病例报告显示, 肿瘤标本体积较大, 而其中 HGT 成分却非常少, 所以, 对于 LACC 的患者, 我们建议对整个肿瘤标本行病理学染色, 尽可能找到其中的 HGT 成分, 以明确诊断。

ACC-HGT 的分子遗传学机制尚不十分清楚。Nagao 等<sup>[24]</sup>研究发现, 在 ACC-HGT 组织中, 与 *p53* 基因杂合性缺失及基因突变相关的原癌基因 *Her-2/neu* 蛋白分子过表达, 以及 *pRb* 基因表达的缺失在肿瘤 HGT 过程中起到重要作用。Seethala 等<sup>[25]</sup>发现 ACC-HGT 组织中原癌基因 *C-MYC* 表达增高, 可能与 HGT 过程有密切的关系。最近 Costa 等<sup>[26]</sup>的研究则发现, *MYB/NFIB* 融合基因的易位并不是 ACC-HGT 进程所必需的条件。关于 ACC-HGT 的分子遗传学机制有待进一步研究明确, 而上述的研究成果为我们提供了新的思路。

LACC-HGT 是 LACC 的高级别形式, 它比传统的 LACC 患者有更高的复发率、转移率及死亡率, 对于临床中的 LACC-HGT 患者应该提供个性化的治疗方案。我们之后将从基因组水平研究 HGT 的发病原因, 为 LACC-HGT 的靶向治疗提供依据, 为恶性程度更高 LACC-HGT 患者提供更有效的治疗方法。

## 参考文献

- [1] Sanders JC, Mendenhall WM, Werning JW. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland [J]. *Am J Otolaryngol*, 2016, 37 (2) : 144 - 147. DOI:10.1016/j.amjoto.2015.09.015.
- [2] Falcone MM, Tran KD, Tavakoli M, et al. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland in a 14-year-old male [J]. *Orbit*, 2017, 36 (6) : 448 - 451. DOI:10.1080/01676830.2017.1337187.
- [3] Han J, Kim YD, Woo KI, et al. Long-term outcomes of eye-sparing surgery for adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland [J]. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2018, 34 (1) : 74 - 78. DOI:10.1097/IOP.0000000000000877.
- [4] Zhang R, Qian J, Yuan Y, et al. Atypical clinical presentation of orbital adenoid cystic carcinoma [J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11 (4) : 1035. DOI:10.4103/0973-1482.155980.
- [5] Argyris PP, Pambuccian SE, Cayci Z, et al. Lacrimal gland adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation to myoepithelial carcinoma; report of a case and review of literature [J]. *Head Neck Pathol*, 2013, 7 (1) : 85 - 92. DOI:10.1007/s12105-012-0383-2.
- [6] Janmaat VT, van Olphen SH, Biermann KE, et al. Use of immunohistochemical biomarkers as independent predictor of neoplastic progression in Barrett's oesophagus surveillance; A systematic review and meta-analysis [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12 (10) : e0186305 [2017-10-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29059206>. DOI:10.1371/journal.pone.0186305.
- [7] Sato K, Ueda Y, Sakurai A, et al. Adenoid cystic carcinoma of the maxillary sinus with gradual histologic transformation to high-grade adenocarcinoma; a comparative report with dedifferentiated carcinoma [J]. *Virchows Arch*, 2006, 448 (2) : 204 - 208. DOI:10.1007/s00428-005-0054-8.
- [8] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17 (6) : 1471 - 1474. DOI:10.1245/s10434-010-0985-4.
- [9] Knosel T, Werner M, Jung A, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma mimicking a giant cell tumor. Is this low grade dedifferentiated chondrosarcoma? [J]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210 (3) : 194 - 197. DOI:10.1016/j.prp.2013.12.003.
- [10] Al-Otaibi SS, Alotaibi F, Al ZY, et al. High-grade transformation (dedifferentiation) of acinic cell carcinoma of the parotid gland: report of an unusual variant [J]. *Case Rep Otolaryngol*, 2017, 2017 : 7296467. DOI:10.1155/2017/7296467.
- [11] Simpson RH, Pereira EM, Ribeiro AC, et al. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the salivary glands with transformation to high-grade carcinoma [J]. *Histopathology*, 2002, 41 (3) : 250 - 259.
- [12] Nagao T, Gaffey TA, Kay PA, et al. Dedifferentiation in low-grade mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland [J]. *Hum Pathol*, 2003, 34 (10) : 1068 - 1072.
- [13] Ogawa I, Nishida T, Miyauchi M, et al. Dedifferentiated malignant myoepithelioma of the parotid gland [J]. *Pathol Int*, 2003, 53 (10) : 704 - 709.
- [14] Jin R, Craddock KJ, Irish JC, et al. Recurrent hyalinizing clear cell carcinoma of the base of tongue with high-grade transformation and EWSR1 gene rearrangement by FISH [J]. *Head Neck Pathol*, 2012, 6 (3) : 389 - 394. DOI:10.1007/s12105-012-0338-7.
- [15] Costa AF, Altmani A, Hermesen M. Current concepts on dedifferentiation/high-grade transformation in salivary gland tumors [J/OL]. *Patholog Res Int*, 2011, 2011 : 325965 [2017-06-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876843>. DOI:10.4061/2011/325965.
- [16] Sayar H, Sarioglu S, Bakariş S, et al. High-grade transformation of adenoid cystic carcinoma delineated with a fibrous rim; a case report [J]. *Balkan Med J*, 2013, 30 (3) : 333 - 336. DOI:10.5152/balkanmedj.2013.7220.
- [17] Ly CK, Cheng HM, Vermeulen T. High grade transformation in a case of adenoid cystic carcinoma associated with Epstein-Barr virus expression [J]. *Pathology*, 2013, 45 (7) : 693 - 695. DOI:10.1097/PAT.0000000000000012.
- [18] Moskaluk CA. Adenoid cystic carcinoma; clinical and molecular features [J]. *Head Neck Pathol*, 2013, 7 (1) : 17 - 22. DOI:10.1007/s12105-013-0426-3.
- [19] Ueda S, Goto H, Matsubayashi J, et al. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: clinicopathological study [J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2014, 118 (11) : 963 - 967.
- [20] Zhou Q, Chang H, Han YD, et al. High-grade transformation in adenoid cystic carcinoma; a clinicopathologic study [J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2013, 42 (2) : 106 - 110.
- [21] Kusafuka K, Miki T, Nakajima T. Salivary adenoid cystic carcinoma with an early phase of high-grade transformation; case report with an immunohistochemical analysis [J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8 : 113. DOI:10.1186/1746-1596-8-113.
- [22] Bhayani MK, Yener M, El-Naggar A, et al. Prognosis and risk factors for early-stage adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands [J]. *Cancer*, 2012, 118 (11) : 2872 - 2878. DOI:10.1002/cncr.26549.
- [23] Hellquist H, Skálová A, Barnes L, et al. Cervical lymph node metastasis in high-grade transformation of head and neck adenoid cystic carcinoma; a Collective International Review [J]. *Adv Ther*, 2016, 33 (3) : 357 - 368. DOI:10.1007/s12325-016-0298-5.
- [24] Nagao T, Gaffey TA, Serizawa H, et al. Dedifferentiated adenoid cystic carcinoma; a clinicopathologic study of 6 cases [J]. *Mod Pathol*, 2003, 16 (12) : 1265 - 1272. DOI:10.1097/01.MP.0000097366.88165.08.
- [25] Seethala RR, Cieply K, Barnes EL, et al. Progressive genetic alterations of adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2011, 135 (1) : 123 - 130. DOI:10.1043/2010-0048-OAR.1.
- [26] Costa AF, Altmani A, Garcia-Inclan C, et al. Analysis of MYB oncogene in transformed adenoid cystic carcinomas reveals distinct pathways of tumor progression [J]. *Lab Invest*, 2014, 94 (6) : 692 - 702. DOI:10.1038/labinvest.2014.59.

(收稿日期: 2017-12-24 修回日期: 2018-04-28)

(本文编辑: 张宇)