

下頷腺的多型性腺瘤癌—病例報告

游淳凱 黃弘昌 涂曦丰

國立陽明大學附設醫院口腔顎面外科

摘要

多型性腺瘤為唾液腺中最常見之良性腫瘤，多數發生於腮腺，而下頷腺大約只有5到10%的發生機率。多型性腺瘤癌與原發性或是復發性的多型性腺瘤有關，多數病患有長時間的多型性腺瘤或因多型性腺瘤而接受過手術的歷史。臨床表徵上，多型性腺瘤癌生長較為快速且容易伴隨疼痛的發生，若是發生於腮腺可能有顏面神經麻痺的症狀。術前檢查方面以影像學檢查及穿刺抽吸檢查為主，但因不易與多型性腺瘤做出區別，組織免疫染色檢查可協助做出鑑別診斷。目前的治療方式以手術切除搭配術後放射線治療為主。五年存活率約有44到76%、十年存活率約有31%。本病例報告為一86歲女性多年已發現左側頸部下頷下方有一腫塊，去年因胃癌於本院接受手術切除治療後，腫塊開始持續變大。經超音波導引穿刺切片後，免疫染色檢查為CK7(+)、CK20(-)、Ck5/6(-)，病理學初步診斷為唾液腺惡性腫瘤。經手術切除病灶及淋巴結清除後，病理學診斷為下頷腺多型性腺瘤癌。病患術後傷口復原良好，術後持續定期回診追蹤並無復發之情形。本文提出此病例報告並進行相關的文獻回顧及討論。

關鍵詞：多型性腺瘤癌，下頷腺，多型性腺瘤，組織免疫學檢查。

引言

唾液腺腫瘤占頭頸部腫瘤比例約2%到6.5%，所有年齡層均有可能發生，好發年齡為60到70歲區間，其中又以女性居多。唾液腺腫瘤多數是以無痛的腫塊方式呈現，約有70%發生於腮腺、5%到10%發生於下頷腺、舌下腺只有不到1%，其餘的都是在小唾液腺。最常見的良性腫瘤為多型性腺瘤(pleomorphic adenoma)，而最常見的惡性腫瘤則是黏液性表皮樣細胞癌(mucoepidermoid carcinoma)。多型性腺瘤好發於40到50歲的中年男性，來源可能是管路細胞或是肌上皮細胞的增生、或是有能力分化成這

兩種細胞型態的未分化細胞增生所引起。臨床表現上是以緩慢生長、可移動且無痛的腫塊為主¹。

多型性腺瘤在組織學上特徵是充滿著上皮細胞以及間質細胞，同時夾雜著結締組織在中間。在唾液腺的組織切片顯微鏡下，若是發現有惡性化的上皮浸潤，通常會懷疑是腺癌或是低度分化的惡性腫瘤。惡性的多型性腺瘤分為三種亞型態：多型性腺瘤癌(carcinoma ex pleomorphic adenoma)、癌性肉瘤(carcinosarcoma)與遠端轉移的多型性腺瘤(metastasizing pleomorphic adenoma)，其中以多型性腺瘤癌最為常見²。多型性腺瘤癌是一種

與原發性或是復發性的多型性腺瘤有關，最常發生在腮腺，大約有76.9%³。多型性腺瘤癌最常見的表現是硬的腫塊，但如同一般的惡性腫瘤，臨床上可以會有快速生長、疼痛、潰瘍，甚至發生在腮腺中的多型性瘤之癌有時會有顏面神經疼痛、麻痺的狀況。多型性腺瘤癌如同其他的唾液腺腫瘤，難以從臨床上與影像學上的檢查作出鑑別診斷，需要做細針抽吸細胞學檢查(Fine needle aspiration cytology, FNAC)或是超音波導引穿刺切片檢查(Ultrasonic guided core biopsy)來做為診斷依據。依照美國國家癌症資訊網治療指引，多型性腺瘤癌屬於高度惡性化的腫瘤，治療方式以手術切除搭配頸部淋巴結清除為主，術後搭配放射線治療。多型性腺瘤癌預後較差，五年存活率為44-76%、十年存活率為31%^{1, 3-8}。

病例報告

本案例為86歲女性，過去有椎間盤突出接受過手術及白內障接受過手術治療，但無過敏史及其他系統性疾病及特殊家族史。病患自述食慾不振超過兩週合併有便秘超過一週的現象，於2019年04月20日至本院急診求診，臨床檢查廣泛性腹部壓痛及反彈痛，其中上腹部疼痛較為明顯，同時有墨菲氏徵象(Murphy's sign)。腹部電腦斷層檢查顯示胃壁增厚合併幽門阻塞，初步診斷為胃部腫瘤及膽囊結石，由本院外科收治入院。住院期間安排上消化道內視鏡檢查，在胃幽門區域有一突出腫塊，經切片送檢後，病理報告為富含黏液素(mucin)的腺癌(adenocarcinoma)。2019年05月03日於全身麻醉下施行次全胃切除、淋巴清除及腸胃重建術，同時施行膽囊切除術。病理報告腫瘤大小約3.0×2.5公分，沒有淋巴結侵犯及遠端轉移，pT3N0M0。於2019年06月13日出院，並接受TS-1化療藥物治療。

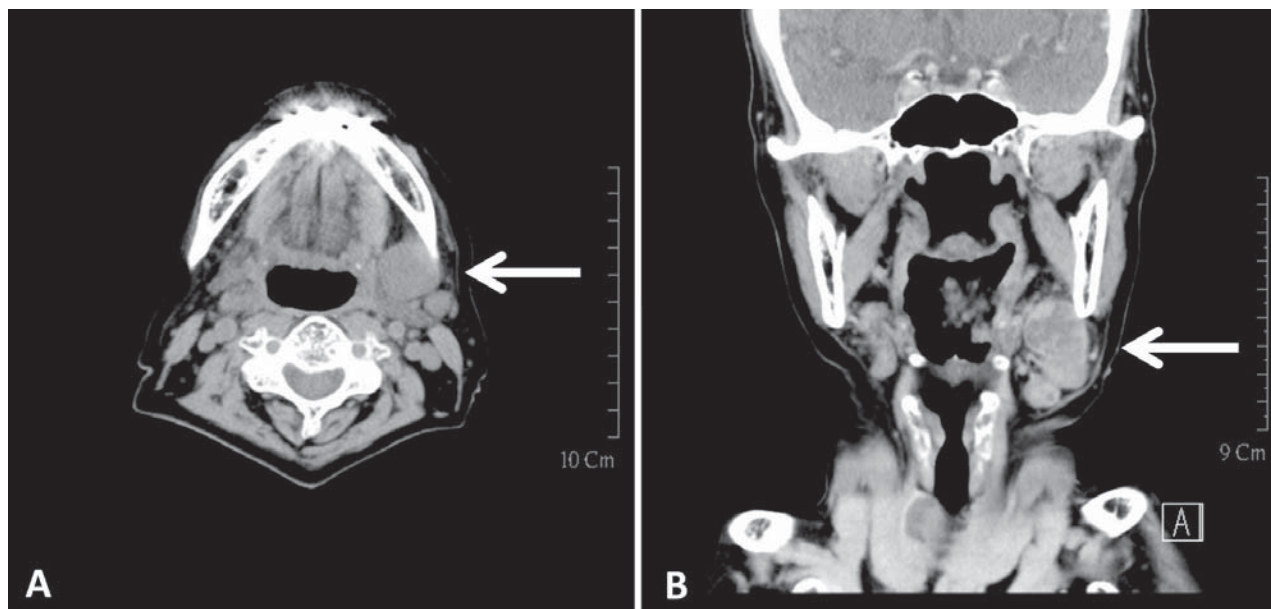
病患自述多前年已注意到左頸有一腫塊，因沒有擴大的跡象，所以起初並未求診，但是

在五月手術後發現左頸此腫塊有持續變大的狀況，於2019年08月05日會診口腔外科。口外臨床檢查發現，於左側下頷下區域有一約2.0×3.0公分的腫塊，皮膚外觀沒有顏色變化(圖一A及B)。口內的黏膜外觀以及唾液腺分泌皆正常，也沒有口底上升的狀況。初步臆斷為多型性腺瘤，但因為病患有胃癌的病史，此頸部腫塊不能排除為胃癌轉移造成，安排電腦斷層與超音波導引穿刺切片檢查。電腦斷層檢查顯示左側頸部Ib、II以及III區域都有淋巴結腫大的狀況，懷疑有可能是胃癌遠端轉移造成的淋巴結腫大(圖二A及B)。但在左下頷腺周圍一顆約3.31公分大小的淋巴結，進行超音波導引穿刺切片檢查，顯微鏡下看見低度分化性細胞伴隨有細胞壞死的狀況，懷疑是唾液腺的惡性腫瘤。另外，免疫染色結果CK7(+)、CK20(-)、Ck5/6(-)，懷疑來源可能是甲狀腺或是唾液腺的癌症。因此也安排了甲狀腺的穿刺細胞檢查，結果為良性、沒有惡性變化。

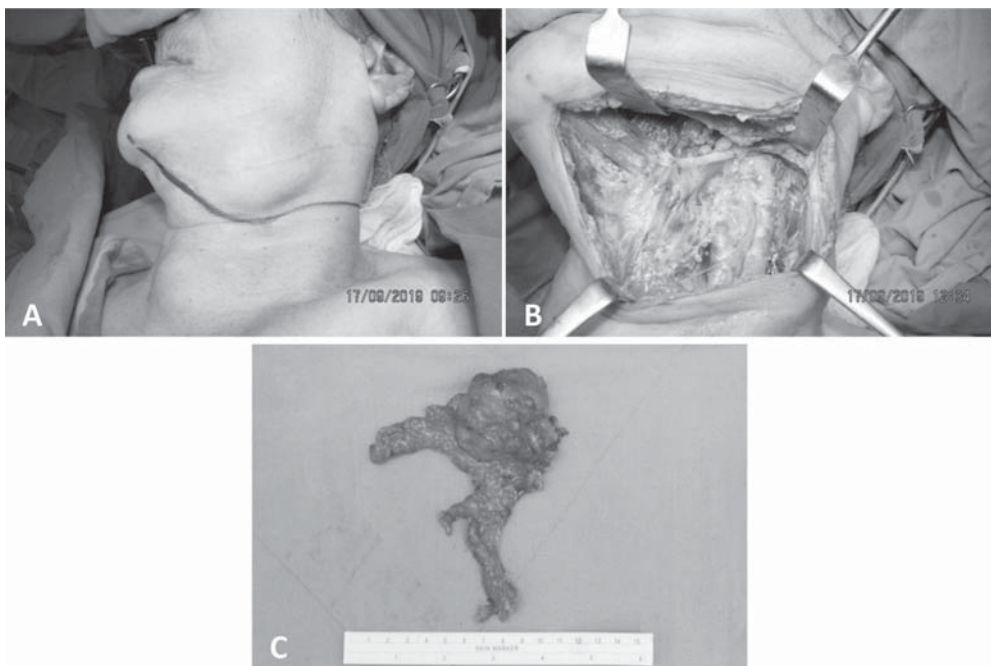
病患於2019年09月11日辦理入院，於2019年09月17日全身麻醉下施行左側下頷腺摘除合併淋巴結清除術。手術切線在腫塊下方一公分，沿頸部皺褶向前至下頷骨聯合中線處、向後延伸至胸鎖乳突肌(圖三A)。術中以口底頰舌骨肌(mylohyoid muscle)為邊界，以下將腫瘤與下頷腺及頸部淋巴結IA、Ib、IIa、IIb及III區域，沿肩胛舌骨肌(omohyoid muscle)上方將清除，保留胸鎖乳突肌、副神經及內頸靜脈(圖三B)。術後放置真空抽吸引流套(exudrain)並縫合傷口。手術取下之檢體重約21.0公克(圖三C)，有一邊界明顯且質地堅硬的腫瘤，其最大直徑約3.3公分。腫瘤在顯微鏡下，可以看見有肌上皮細胞以及管路的增生，另外還有壞死的細胞與帶有明顯核仁的細胞所組成的巢狀構造，診斷為多型性腺瘤癌(圖四A、B及C)。而在檢體中之I區域，有一直徑約0.8公分的子結節(daughter nodule)，同樣有多型性腺瘤癌的病理特徵。雖然此腫瘤最大直徑不到四公分，但是腫瘤有子結節的出現，同時沒有下顎骨或是皮膚的侵



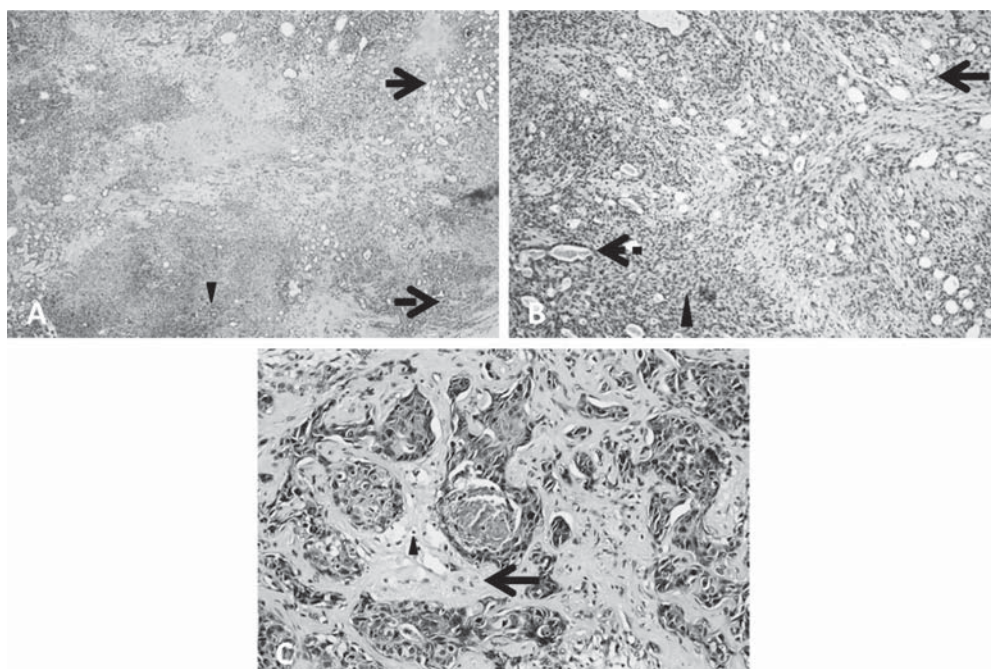
圖一 在病患正面觀(A)及側面觀(B)皆可看見左頸下顎下緣處有一突起之腫塊(箭號處)。



圖二 電腦斷層影像橫切面(A)及額狀面(B)可看見病灶於左側頸部有有許多腫大之淋巴結。



圖三 (A)手術切線在腫塊下方一公分，沿頸部皺褶向前至下頷骨聯合中線處、向後延伸至胸鎖乳突肌。(B)腫瘤及頸部淋巴結移除後，保留胸鎖乳突肌、副神經及內頸靜脈。(C)腫瘤及淋巴結一併切除，送至病理科進行切片檢查。



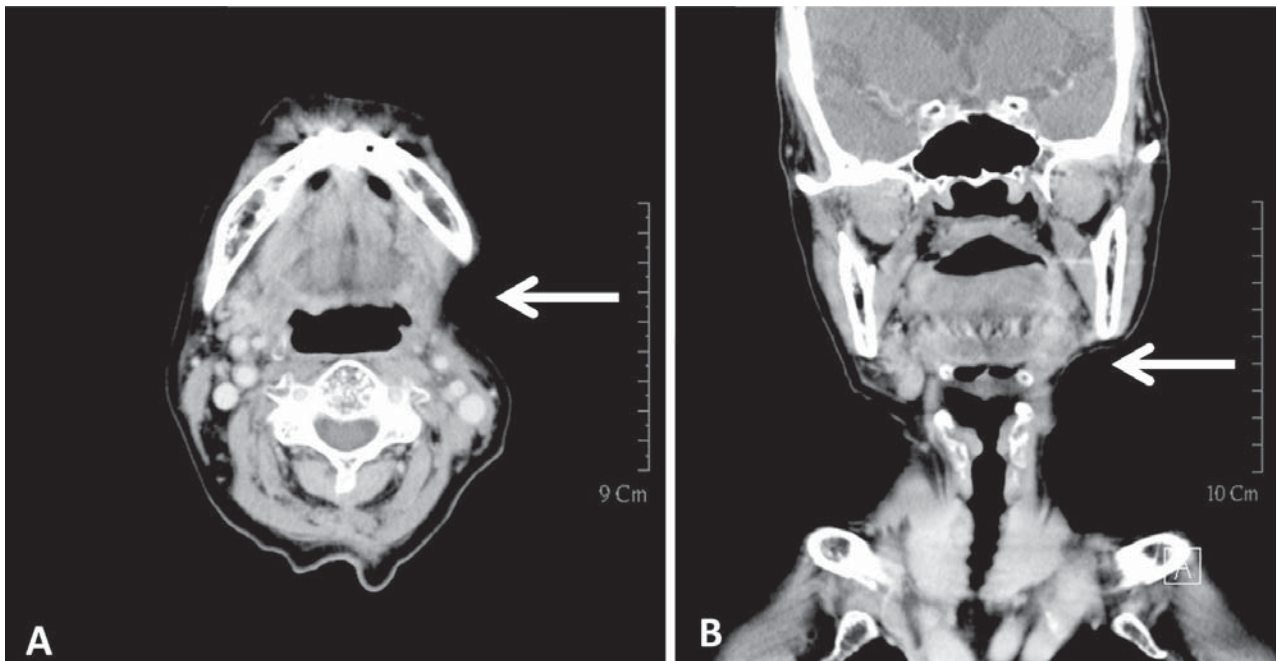
圖四 (A)在40倍、H&E染色中，看見有管路狀的構造(箭號處)、腺體細胞構成囊泡狀的空間(虛線箭號)、淋巴細胞浸潤(三角形)。(B)在100倍、H&E染色中，看見有漿液細胞(Mucous cells)(箭號處)構成囊泡狀的空間、淋巴細胞浸潤(三角形)與新生成的血管(虛線箭號)。(C)在400倍、H&E染色中，除了表皮樣細胞(箭號處)外也可看見許多低度分化的細胞(三角形)。



圖五 術後兩周在病患正面觀(A)及側面觀(B)皆可看見左頸下顎下緣腫塊已消失，傷口仍在復原中。



圖六 術後三個月在在病患正面觀(A)及側面觀(B)皆可看見左頸下顎下緣傷口恢復良好。



圖七 術後半年電腦斷層影像，看見橫切面(A)及額狀面(B)未在左側頸部發現腫大之淋巴結或其他異常影像。

犯、以及淋巴結與遠端轉移，按照美國癌症協會(AJCC)腫瘤分期為pT3N0M0，stage III，屬於高度惡性化之惡性腫瘤⁹。依照美國國家癌症資訊網治療指引，建議手術後搭配輔助性放射線治療。與家屬討論病情後，家屬基於病患年紀考量，拒絕接受放射線治療，因此安排出院後定期回診檢查。

病患出院一個月後回診，表示左頸仍有些許麻痺之現象，但後續每月門診追蹤診察時表示有改善之狀況。病患於出院兩周(圖五A及B)及三個月(圖六A及B)時皆以臨床照片紀錄。並於2020年02月時安排電腦斷層掃描，頭頸部並無特殊異常腫大之病灶或淋巴結(圖七A及B)。病患目前仍在本院門診定期追蹤中。

討 論

多型性腺瘤癌和多型性腺瘤有較類似的臨床表徵，同時因為有較多樣化的組織學特徵，在手術前檢查時較難做出正確的診斷。影像學

檢查的部分，多型性腺瘤癌在核磁共振影像中會呈現較低的表觀擴散係數(apparent diffusion coefficient, ADC)，代表細胞密度較高；但本病例影像檢查為電腦斷層，電腦斷層影像若病患年紀較大及合併有區域淋巴結腫大時，即使臨床及影像看起來像是多型性腺瘤，也要高度懷疑有多型性腺瘤癌的可能¹⁰。術前診斷以細針抽吸細胞學檢查、超音波導引穿刺切片檢查為主，用來與多型性腺瘤做鑑別診斷^{6, 7, 11}，但有時無法有效地做出鑑別診斷時，會利用組織免疫染色來做為診斷依據^{12, 13}。正常唾液腺、多型性腺瘤與多型性腺瘤癌在免疫染色比較的部分，三者於HIF-1 α 染色中沒有顯著差異、多型性腺瘤及多型性腺瘤癌於GLUT-1染色中呈現陽性、正常的唾液腺則是會在adipophilin中呈現陽性¹⁴。其中，多型性腺瘤癌會在CD44染色中呈現陽性、而多型性腺瘤則是呈現陰性，可以作為診斷上的依據¹⁵。另外，多型性腺瘤癌在多種偵測細胞上皮癌的染色方式，如AE1/AE3染色、CK7染色、表皮膜抗原(epithelial

membrane antigen, EMA)染色中呈現陽性¹³。在2017年Singh學者的病例指出，術前細針抽吸細胞學檢查搭配免疫染色，其中CK7與GCDFP-15 (gross cystic disease fluid protein 15)染色陽性、CK 5/6和CK (34βE12)染色呈現陰性¹⁶，與本病例之結果相符。

多型性腺瘤癌最常發生於腮腺，手術治療以廣泛性切除腫瘤為主，而在本病例中，病灶發生於下頷腺且有包膜外侵犯(extracapsular invasion)時，會合併頸部淋巴結廓清術¹⁷，術後搭配放射線治療。但包膜外侵犯使得術後復發率與死亡率會上升，有較差的預後¹⁸。

參考文獻

1. Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. Oral and maxillofacial surgery. 3rd ed; People's medical publishing house, 1998. 491.
2. Stodulski D, Rzepko R, Kowalska B, Stankiewicz C. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of major salivary glands--a clinicopathologic review. *Otolaryngol Pol* 2007; 61: 687-93.
3. Gupta A, Koochakzadeh S, Neskey DM, Nguyen SA, Lentsch EJ. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a review of incidence, demographics, risk factors, and survival. *Am J Otolaryngol* 2019; 40: 102279.
4. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral and maxillofacial pathology. 3rd ed; Elsevier Health Sciences; 2015; 493-5.
5. Zhao J, Wang J, Yu C, et al. Prognostic factors affecting the clinical outcome of carcinoma ex pleomorphic adenoma in the major salivary gland. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 180-7.
6. Nouraei SA, Hope KL, Kelly CG, McLean NR, Soames JV. Carcinoma ex benign pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116: 1206-13.
7. Zbaren P, Zbaren S, Caversaccio MD, Stauffer E. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: diagnostic difficulty and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138: 601-5.
8. Kim, JW, Kwon GY, Roh JL, et al. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of the salivary glands: distinct clinicopathologic features and immunoprofiles between subgroups according to cellular differentiation. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 1277-85.
9. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. Chicago Springer International Publishing. 2018; 79.
10. Seok J, Hyun SJ, Jeong WJ, Ahn SH, Kim H, Jung YH. The Difference in the clinical features between carcinoma ex pleomorphic adenoma and pleomorphic adenoma. *Ear Nose Throat J* 2019; 98: 504-9.
11. Tamiolakis D, Chimona TS, Georgiou G, et al. Accessory parotid gland carcinoma ex pleomorphic adenoma. Case study diagnosed by fine needle aspiration. *Stomatologija* 2009; 11: 37-40.
12. Scognamiglio T, Joshi R, Kuhel WI, Tabbara SO, Rezaei MK, Hoda RS. Noninvasive carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland: a difficult diagnosis on fine needle aspiration. *Cytojournal* 2015; 4: 12-7.
13. Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. *Hum Pathol* 2001; 32: 596-604.
14. Scarini JF, Rosa LF, Souza RAL, et al. Gene and immunohistochemical expression of HIF-1alpha, GLUT-1, FASN, and adipophilin in carcinoma ex pleomorphic adenoma development. *Oral Dis* 2020; 26: 1190-9.
15. Shamloo N, Taghavi N, Yazdani F, Shalpush S, Ahmadi S. CD44 expression in pleomorphic

- adenoma, carcinoma ex pleomorphic adenoma and their adjacent normal salivary glands. *Dent Res J (Isfahan)* 2018; 15: 361-6.
16. Singh K, Agarwal C, Pujani M, Verma P, Chauhan V. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a diagnostic challenge on cytology. *Diagn Cytopathol* 2017; 45: 651-4.
17. Ye P, Gao Y, Mao C, Guo CB, Yu GY, Peng X. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: Is it a high-grade malignancy? *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74: 2093-104.
18. de Moraes EF, Pinheiro JC, Sena DAC, Galvao HC, de Souza LB, de Almeida FR. Extracapsular invasion: a potential prognostic marker for Carcinoma ex-pleomorphic adenoma of the salivary glands? a systematic review. *J Oral Pathol Med* 2019; 48: 433-40.

Carcinoma ex Pleomorphic Adenoma in Submandibular Gland—A Case Report

Chun-Kai Yu, Hong-Chang Huang, His-Feng Tu

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of stomatology, National Yang-Ming University Hospital, Lanyang branch, Yilan County, Taiwan, R.O.C.

Abstract

Pleomorphic adenoma is the most common benign tumor in salivary gland, and is especially common in the parotid gland. Pleomorphic adenoma in submandibular gland is about 5 to 10%. Carcinoma ex pleomorphic adenoma is a carcinoma arising from a primary or recurrent benign pleomorphic adenoma. Most cases have history of long time pleomorphic adenoma or surgical treatment. Carcinoma ex pleomorphic adenoma has physical symptom and sign as rapid growth mass with pain and facial nerve numbness while lesion is occurred in parotid gland. Physical and radiographic examinations include aspiration and computerized tomography (CT). It is difficult to take differential diagnosis from pleomorphic adenoma; therefor, immunohistochemistry should be taken. Current treatment of carcinoma ex pleomorphic adenoma is surgical excision with or without local radiation therapy. Five year survival rate is 44 to 76% while 31% of ten year survival rate. We reported a case of 86-year-old female patient who suffered a mass over left submandibular area for years. After she took surgical treatment of gastric adenocarcinoma last year, she noticed that the mass over left submandibular area became bigger. After sono-guided biopsy was performed and immunohistochemistry reported as CK7(+), CK20(-), Ck5/6(-), carcinoma of submandibular gland was suspect. Carcinoma ex pleomorphic adenoma was ruled out. After taking surgical treatment of wide excision and neck dissection in our hospital, pathologic report revealed carcinoma ex pleomorphic adenoma. Post-surgery regular observation was arranged in out-patient department. We report a case of carcinoma ex pleomorphic adenoma and review several published literature.

Key words: Carcinoma ex pleomorphic adenoma, Submandibular gland, Pleomorphic adenoma, Immunohistochemistry.

Received: July 23, 2020

Accepted: September 12, 2020

Reprint requests to: Dr. His-Feng Tu, Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Stomatology, National Yang-Ming University Hospital, Lanyang Branch, No. 169, Xiaoshe Rd., Yilan City, Yilan County 260, Taiwan, R.O.C.