

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.04.009

· 防治实践 ·

上唇 Warthin 瘤合并黏液表皮样癌病例报道及文献复习

张宁¹, 胡月², 乔春燕², 及昕¹, 韩茹钰¹, 孙兰芳¹, 李明贺¹, 韩成敏¹

1. 吉林大学口腔医院口腔颌面外科, 吉林 长春(130021); 2. 吉林大学口腔医院病理科, 吉林 长春(130021)

【摘要】 目的 探讨1例上唇 Warthin 瘤合并黏液表皮样癌患者的诊断、治疗和预后, 为此类疾病的诊断及治疗提供参考。方法 分析吉林大学口腔医院1例上唇 Warthin 瘤合并黏液表皮样癌, 整理患者的临床表现、治疗方法、病理特点及预后资料, 同时结合文献对此类病例回顾分析。结果 患者临床表现为左上唇一无痛性肿物1月余, 行上唇肿物切除术, 术后病理检查显示肿物为由 Warthin 瘤及黏液表皮样癌组成的杂交瘤, 患者术后34个月无复发及远处转移。该类病例临床资料有限, 经系统的治疗后, 大多预后较好, 未见复发及转移, 生存率较高。结论 上唇 Warthin 瘤合并黏液表皮样癌的杂交瘤临床罕见, 其诊断需结合临床表现、影像学及病理学检查, 扩大切除术后复发风险较低。

【关键词】 Warthin 瘤; 黏液表皮样癌; 小唾液腺; 病理诊断; 手术治疗

【中图分类号】 R782.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)04-0250-05

【引用著录格式】 张宁, 胡月, 乔春燕, 等. 上唇 Warthin 瘤合并黏液表皮样癌病例报道及文献复习[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(4): 250-254.

Mucoepidermoid carcinoma arising in Warthin's tumor of the upper lip: a case report and review ZHANG Ning¹, HU Yue², QIAO Chunyan², JI Xin¹, HAN Ruyi¹, SUN Lanfang¹, LI Minghe¹, HAN Chengmin¹. 1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Stomatology Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China, 2. Department of Oral Pathology, Stomatology Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: HAN Chengmin, Email: han - cm@sohu.com, Tel:0086 - 431 - 85579361; LI Minghe, Email: 87832900@qq.com, Tel: 0086-431-85579361

【Abstract】 Objective To provide a reference for the diagnosis and treatment of mucoepidermoid carcinoma arising in Warthin's tumor of the lip by investigating the diagnosis, treatment and prognosis of the disease. **Methods** A case of mucoepidermoid carcinoma arising in Warthin's tumor of lip was reported, including the clinical manifestation, treatment, pathological characteristics and prognosis. The related literature was also reviewed and analyzed. **Results** A painless mass on the left lip lasting more than one month was found. Resection of the left lip was performed. Pathological examination showed that the tumor was a hybridoma composed of mucoepidermoid carcinoma and Warthin's tumor. There was no recurrence or distant metastasis after 34 months. To date, this type of disease has been rarely reported. After thorough resection, the prognosis and survival rate are promising in most cases, with no recurrence or metastasis. **Conclusion** Mucoepidermoid carcinoma in Warthin's tumor of the lip is rare. Clinical manifestations, imaging features and histological examination are useful when diagnosing the disease. Thorough resection will reduce the risk of disease recurrence.

【Key words】 Warthin tumor; Mucoepidermoid carcinoma; Minor salivary glands; Pathological diagnosis; Surgical treatment

【收稿日期】 2018-10-06; **【修回日期】** 2018-12-22

【基金项目】 吉林省卫生计生青年科技骨干培养计划项目(2016Q025); 吉林省科技发展计划优秀青年人才基金项目(20170520016JH); 吉林省科技厅优秀青年人才基金项目(20180520058H); 吉林省教育厅“十三五”科学技术项目(JJKH20170866KJ)

【作者简介】 张宁, 在读医学硕士, Email: 465864076@qq.com

【通信作者】 韩成敏, 教授, 本科, Email: han - cm@sohu.com, Tel: 0086-431-85579361

李明贺, 副主任医师, 博士, Email: 87832900@qq.com, Tel: 0086-431-85579361

Warthin瘤又称乳头状淋巴囊腺瘤或腺淋巴瘤,是常见的唾液腺良性肿瘤,好发于腮腺及腮腺淋巴结,少见于小唾液腺^[1]。Warthin瘤上皮成分恶变及与上皮来源的恶性肿瘤同时发生较为罕见。目前已知与Warthin瘤伴发的恶性肿瘤有鳞状细胞癌^[2]、黏液表皮样癌^[3-5]、腺泡细胞癌^[6]、未分化癌^[7]等。黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma, MEC)是最常见的、好发于大唾液腺的原发性唾液腺恶性肿瘤^[8],小唾液腺中最常见发生于腮腺,其次为唇腺^[9]。MEC除单独发生外,也与其他唾液腺肿瘤伴发^[10]。Warthin瘤合并MEC的病例多见于腮腺^[3-5],极少见于唇腺。本病例描述了1例发生于上唇的Warthin瘤合并MEC的杂交瘤,通过对该病例的临床及病理学特点、诊断、治疗和预后进行分析,以期为上唇唾液腺肿瘤的临床诊断及治疗提供临床依据。

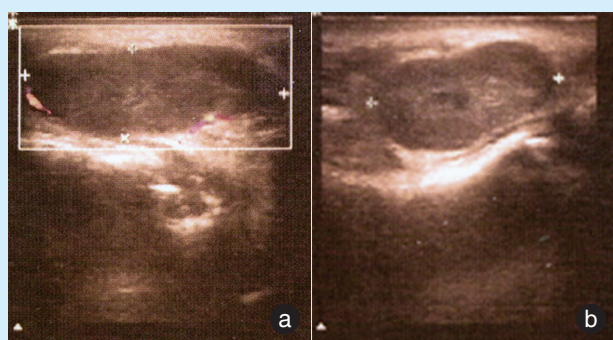
1 病例资料

1.1 一般资料

患者男,57岁,农民,1个月前无意间触及左侧上唇隆起,呈椭圆形,无疼痛及其他不适感。于2015年11月以“上唇肿物”入院治疗。患者既往史有长期嗜烟及嗜酒。口腔专科检查见左侧上唇黏膜隆起约0.5 cm,色暗红,肿物近中及中部的唇黏膜上可见2个瘘孔,伴有“蛋清样”黏液流出。隆起处可触及一大约3.5 cm × 2.5 cm椭圆形肿物,质地中等偏硬,活动度良好,与周围组织界限清楚,无触压痛。

1.2 辅助检查

于左侧上唇上方自述隆起处行彩色多普勒超声扫查,显示皮下3.3 cm × 1.2 cm × 2.4 cm低回声肿物,边界清楚,中心部可见少许液化区,周边可见血流信号,其深处距体表1.5 cm,浅层距体表0.3 cm(图1)。



a: 皮下低回声肿物,长3.3 cm,厚1.2 cm,深处距体表1.5 cm,浅层距体表0.3 cm,边界清楚,中央可见少许液化区,周边见血流信号;b: 皮下低回声肿物宽2.4 cm

图1 超声检查

Figure 1 Ultrasound examination

1.3 治疗方法

患者于全身麻醉下行左侧上唇肿物切除术。于左侧上唇黏膜对应22~25处沿肿物边缘作一梭形切口,见一大约3.5 cm × 2.5 cm的暗红色椭圆形肿物。肿物质地中等,包膜完整,深部与肌肉组织无粘连,但浅部与唇黏膜粘连。完整切除肿物、肿物上方唇黏膜及对应瘘孔。

1.4 病理学诊断

肿物大小约3.0 cm × 2.5 cm × 1.5 cm,质地较软,红褐色,剖面囊实性,实性部分呈灰白的,质软,囊性区可见灰褐色黏液(图2)。光镜下见肿瘤包膜较完整(图3a),肿瘤细胞排列成囊腔样结构,肿瘤细胞主要由大嗜酸细胞、黏液细胞和表皮样细胞组成(图3b~d);大嗜酸细胞呈高柱状,胞浆嗜酸性(图3c);黏液细胞呈杯状,细胞核位于基底部位(图3c);大嗜酸细胞和黏液细胞之间可见表

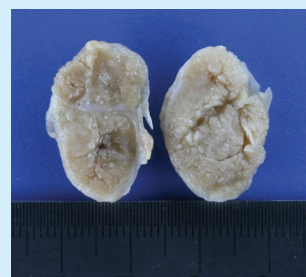
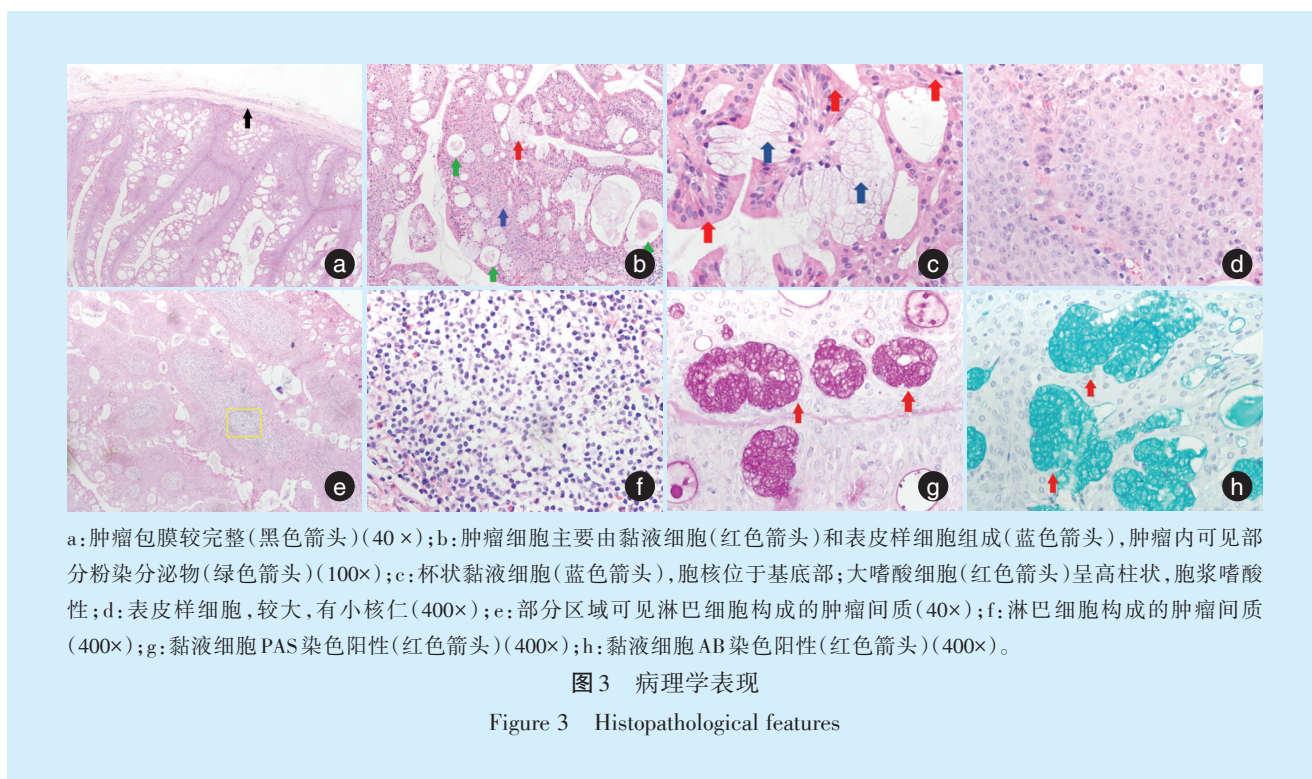


图2 肿瘤剖面观

Figure 2 Gross appearance of tumor

皮样细胞,细胞较大,有小核仁,细胞与细胞之间可见细胞间桥(图3d)。部分区域肿瘤间质由淋巴细胞构成(图3e~f)。AB/PAS染色黏液细胞可被着色(图3g~h)。病理诊断意见为左上唇杂交瘤



(Warthin瘤合并黏液表皮样癌改变)。

1.5 预后及随访

术后3个月于吉林大学口腔医院复诊, 创口愈合良好, 未有复发。随访34个月无复发及远处转移。

2 讨论

Warthin瘤是一种好发于腮腺及腮腺淋巴结的良性肿瘤, 男性发病率高于女性, 与吸烟密切相关, 约1%的发生恶变^[11], 此外也被认为可与多种恶性肿瘤同时发生^[2-7, 10]。已有报道的Warthin瘤合并MEC中, 年龄在35~55岁之间^[3-5], 常见发生于腮腺^[3-5], 小唾液腺未见报道。本病例发生于上唇, 证实了其在小唾液腺也可发生。

Warthin瘤合并MEC同时发生的原因目前尚不清楚, 两种疾病的组织来源相近, 其究竟是由Warthin瘤上皮成分恶变为MEC^[12], 或是仅作为一种MEC Warthin瘤样变异型仍存在争议^[10]。Ishibashi等^[12]利用原位杂交技术检测Warthin瘤样MEC标本, 证实cAMP调节的转录共激活因子1(CREB regulated transcription co-activator 1, CRTC1)-主导控制样蛋白2(mastermind-like 2, MAML2)融合基因在该类肿瘤中表达, 认为Warthin瘤上皮成分恶变为MEC导致。而Bishop等^[10]发现MAML2基因在

Warthin瘤样MEC和常规MEC上皮成分中均广泛分布, 提示了该类疾病与MEC有同源性, 是MEC的一种变异型。此外, Chen等^[13]通过对唾液腺肿瘤及正常腺体组织肿瘤相关DNA病毒检测发现, 57% Warthin瘤的EBV1等疱疹病毒DNA阳性, 80%唾液腺恶性肿瘤β-乳头状瘤病毒DNA阳性, 提示EBV可能与Warthin瘤发病相关, β-乳头状瘤病毒可能参与唾液腺肿瘤恶变。

目前已有类似病例大多发生于腮腺, 与Warthin瘤临床特点相似。Yu等^[4]报道的5例发生于腮腺的Warthin瘤合并MEC临床症状均表现为无痛性肿块, 肿瘤呈结节状或椭圆形, 直径0.5~4.2 cm。本例发生于上唇的肿物, 其临床特点与前述报道^[3-5]相似, 临床表现与唾液腺良性肿瘤极为类似, 难以仅凭临床特征对该病作出诊断, 因此结合术前相关辅助检查对此类疾病的临床初诊具有重要的参考价值。对于发生于小唾液腺的肿瘤, 可利用超声、CT及MRI初步判断肿瘤性质。Rossi等^[14]通过分析千例唾液腺肿瘤进行细针穿刺细胞学检查(Fine needle aspiration cytology, FNAC), 结果表明FNAC具有高特异性和诊断准确性, 提示FNAC在临床术前诊断的价值。此外, 由于小唾液腺具有无主要血管及神经的特点, 利用空芯针穿刺活检、穿孔法活检或肿块楔状活组织检查等均可实

现更准确、快速的术前诊断^[15-16]。

本病例肿瘤包膜较完整,肿瘤横切面呈囊实性,灰白色。肿瘤细胞部分为大嗜酸粒细胞,排列成囊腔样结构,肿瘤间质可见淋巴细胞,符合 Warthin 瘤的诊断标准;另有一部分肿瘤细胞由黏液细胞、表皮样细胞及少量中间细胞构成,细胞排列成巢状或团片状,形成大小不等的囊腔,内有粉染黏液,黏液细胞 AB/PAS 染色阳性,符合 MEC 诊断标准。同时,由于肿瘤细胞包膜较完整,因此,本病例最终诊断为 Warthin 瘤合并 MEC 改变,推测预后较好。

外科手术是目前治疗口腔颌面肿瘤最有效的手段,对唾液腺良性肿瘤及恶性程度低的恶性肿瘤,术中完整切除肿瘤及少量周围正常组织仍是目前最有效的治疗手段^[17-18]。对于高危唾液腺癌,除完整的外科手术切除、颈部淋巴结清扫外,仍需配合术后放疗、化疗等一系列后续治疗,定期复诊^[19]。对于一些恶性程度较低的小唾液腺癌,由于转移率低,可选择性进行颈部淋巴结清扫术^[20]。Warthin 瘤合并 MEC 的治疗方案与肿瘤的部位、大小^[4-5]、包膜完整性、MEC 的恶性程度^[3]及有无转移^[21]等密切相关。针对术前无病理诊断或辅助检查不能明确肿瘤性质的病例,采用术中快速病理并结合术中所见的方法,可初步明确肿瘤性质及范围,对术中治疗方案提供参考意见。本病例中,术中快速病理诊断为 MEC,术中所见肿物包膜较完整,考虑肿瘤分化程度较好,恶性程度较低,故术中完整切除肿瘤并切除肿瘤周围少量正常组织。

目前报道的 Warthin 瘤合并 MEC 大多数发生于腮腺。对于发生于腮腺的较大的恶性肿瘤,经外科手术切除后,缺损范围较大,术后可能出现面神经损伤、面部塌陷、瘢痕并发症。针对这些问题,Chong 等^[22]利用有神经支配的股前外侧游离皮瓣,修复腮腺根治术后形成的面部缺损及神经功能丧失,远期效果有待进一步观察;Loyo 等^[23]利用游离腹壁脂肪,一定程度上改善了腮腺部分切除术后形成的面部畸形;Kang 等^[24]利用侧壁游离组织移植实现复杂的腮腺缺损重建,具有颜色与周围面部皮肤相近、抗上睑下垂等优点。本病例发生于上唇黏膜,手术切除范围较小,且唇粘膜具有不易形成瘢痕挛缩的特点,直接拉拢缝合后效果较好。

小唾液腺恶性肿瘤文献报道较少,其预后与

手术切除的范围有密切关系,远期效果无法预估^[25]。目前报道的此类病例中,大多数病例未见转移,若手术彻底切除肿物及临近组织,术后不易复发,生存率较高,预后较好。本病例未见发生淋巴结转移。患者分别在术后3个月、术后半年到吉林大学口腔医院复查,患者全身状态良好,手术创口愈合良好,创区未触及肿物。患者术后34个月进行电话回访,患者状态良好,未复发及转移,其远期预后需进一步随访。

参考文献

- [1] Petrocelli M, Sbordone C, Salzano G, et al. Incidental finding of upper lip Warthin tumor[J]. *Ann Ital Chir.* 2017, 6. pii: S2239253X17027578.
- [2] Yaranal PJ, Umashankar T. Squamous cell carcinoma arising in Warthin's tumour: a case report[J]. *J Clin Diagn Res.* 2013, 7(1): 163-165.
- [3] Mohapatra M, Satyanarayana S. Low grade mucoepidermoid carcinoma in a setting of Warthin's tumor[J]. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012, 55(3): 392-394.
- [4] Yu CK, Song ZG, Xiao ZB, et al. Mucoepidermoid carcinoma arising in Warthin's tumor of the parotid gland: clinicopathological characteristics and immunophenotypes[J]. *Sci Rep.* 2016, 6: 30149.
- [5] Mardi K, Sharma J. Mucoepidermoid carcinoma arising in Warthin's tumor: a case report[J]. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007, 50(2): 331-333.
- [6] 姚敏, 申丽, 高金芳, 等. 同侧腮腺 Warthin 瘤合并腺泡细胞癌临床病理观察[J]. *诊断病理学杂志.* 2006 (6): 436-438.
- [7] Moore FO, Abdel-Misih RZ, Berne JD, et al. Poorly differentiated carcinoma arising in a Warthin's tumor of the parotid gland: pathogenesis, histopathology, and surgical management of malignant Warthin's tumors[J]. *Am Surg.* 2007, 73(4): 397-399.
- [8] Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Triantafyllou AA, et al. Salivary mucoepidermoid carcinoma revisited[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015, 272(4): 799-819.
- [9] Touati MM, Lakouichmi M. About a rare tumor of the upper lip: the mucoepidermoid carcinoma[J]. *Pan Afr Med J.* 2015, 22: 39.
- [10] Bishop JA, Cowan ML, Shum CH, et al. MAML2 Rearrangements in variant forms of mucoepidermoid carcinoma: ancillary diagnostic testing for the ciliated and Warthin-like variants[J]. *Am J Surg Pathol.* 2018, 42(1): 130-136.
- [11] 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.
- [12] Ishibashi K, Ito Y, Masaki A, et al. Warthin-like mucoepidermoid carcinoma a combined study of fluorescence in situ hybridization and whole-slide imaging[J]. *Am J Surg Pathol.* 2015, 39(11): 1479-1487.
- [13] Chen AA, Gheit T, Stellin M, et al. Oncogenic DNA viruses found in salivary gland tumors[J]. *Oral Oncol.* 2017, 75: 106-110.

- [14] Rossi ED, Wong LQ, Bizzarro TA, et al. The impact of FNAC in the management of salivary gland lesions: institutional experiences leading to a risk-based classification scheme[J]. *Cancer Cytopathol*, 2016, 124(6): 388-396.
- [15] Gillespie MB, Iro H. Surgery for benign salivary neoplasms[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2016, 78: 53-62.
- [16] Kaur J, Mannan R, Duggal P, et al. Fine needle aspiration diagnosis of ipsilateral synchronous neoplasm-mucoepidermoid carcinoma with warthin tumor in parotid gland[J]. *Gulf J Oncolog*, 2012 (11): 75-78.
- [17] Kadletz L, Grasl S, Grasl MC, et al. Extracapsular dissection versus superficial parotidectomy in benign parotid gland tumors: The Vienna Medical School experience[J]. *Head Neck*, 2017, 39(2): 356-360.
- [18] Wong WK, Shetty S. The extent of surgery for benign parotid pathology and its influence on complications: a prospective cohort analysis[J]. *Am J Otolaryngol*, 2018, 39(2): 162-166.
- [19] Mifsud MJ, Burton JN, Trotti AM, et al. Multidisciplinary management of salivary gland cancers[J]. *Cancer Control*, 2016, 23(3): 242-248.
- [20] Vander Poorten V, Hunt J, Bradley PJ, et al. Recent trends in the management of minor salivary gland carcinoma[J]. *Head Neck*, 2014, 36(3): 444-455.
- [21] Mchugh CH, Roberts DB, El-Naggar AK, et al. Prognostic factors in mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands[J]. *Cancer*, 2012, 118(16): 3928-3936.
- [22] Chong LS, Eviston TJ, Ashford BA, et al. Single innervated segmented vastus lateralis for midfacial reanimation during radical parotidectomy[J]. *Head Neck*, 2017, 39(3): 602-604.
- [23] Loyo M, Gourin CG. Free abdominal fat transfer for partial and total parotidectomy defect Reconstruction[J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(12): 2694-2698.
- [24] Kang SY, Old MO, Teknos TN. Lateral arm free tissue transfer for parotid reconstruction: a pictorial essay[J]. *Head Neck*, 2017, 39(5): 1015-1019.
- [25] Wax MK, Talmi YP. Quality of life after salivary gland surgery[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2016, 78: 189-197.

(编辑 罗燕鸿,刘曙光)

· 短讯 ·

《华西口腔医学杂志》2019年征订启事

《华西口腔医学杂志》是由教育部主管、四川大学主办的口腔医学专业性学术期刊。报道我国口腔医学工作者在防病治病、科学研究、教学等工作中取得的经验、科研成果、技术革新、学术动态等。报道形式包括专家论坛、基础研究、临床研究、病例报告、方法介绍、消息等栏目,根据研究内容每期设立不同的专栏,供从事口腔医学及相关学科的临床医务人员、教学、科研、情报人员及口腔医学生阅读。

《华西口腔医学杂志》影响因子已经连续7年位居国内口腔科学类期刊第1名(据《中国学术期刊影响因子年报》),连续被《中文核心期刊要目总览》(北大版)第1版至第7版收录,是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),被中国科学评价研究中心评为RCCSE中国核心学术期刊;被美国国家医学图书馆的医学索引(IM)、MEDLINE、美国化学文摘(CA)、美国《乌利希国际期刊指南》、EBSCO数据库等收录;同时被中文科技期刊数据库、中国科学引文数据库、中国科技期刊精品数据库、中文生物医学期刊文献数据库、中国期刊全文数据库、中国核心期刊(遴选)数据库等国内外20余个数据库收录。国内统一连续出版物号CN 51-1169/R,国际标准连续出版物号ISSN 1000-1182,邮发代号62-162,由四川省报刊发行局通过全国各地邮局公开发行。每期约24万字,A4开本,双月刊,每册国内定价18.00元人民币。欢迎投稿和订阅。编辑部地址:四川省成都市人民南路三段14号;邮政编码:610041;电话(传真):028-85503479;E-mail:hxkqyzz@vip.163.com;网址:www.hxkqyzz.net。

目前《华西口腔医学杂志》已经开通微信公众账号,每月推出重点文章,读者可通过扫描杂志封面的二维码或者搜索微信公众账号“华西口腔医学杂志”、微信号“hxkqyzz”关注本刊。

《华西口腔医学杂志》编辑部