

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2020.07.002

· 专家论坛 ·

2017年WHO成釉细胞瘤新分类的逻辑性与临床指导意义

陶谦, 杨耀成

中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院, 广东省口腔医学重点实验室, 广东 广州(510055)



【通信作者简介】陶谦, 医学博士, 中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院口腔颌面外科教授, 博士生导师, 主任医师。擅长口腔颌面部肿瘤、外伤和唾液腺相关疾病的诊断与治疗。主持和参加国家自然科学基金及省、市科研基金等多项研究工作。现任广东省口腔医学会口腔颌面外科专业委员会常委, 《中华口腔医学研究杂志》(电子版)和《口腔疾病防治》编委。主编专著《颌骨肿瘤的诊治》, 在SCI杂志和国内专业杂志发表论文75篇。

【摘要】2017年, 世界卫生组织(WHO)发布的第四版《WHO头颈部肿瘤分类》对成釉细胞瘤分类做了较大幅度的修订, 在回顾总结大量临床研究资料的基础上, 又前瞻性地吸收遗传学研究的最新成果。新分类简洁实用, 保留单囊型和外周型两种亚型, 其余统一称为成釉细胞瘤(经典型), 同时明确转移性成釉细胞瘤为良性肿瘤, 还简化了成釉细胞瘤的分类, 对临床诊疗具有重要指导意义。而且, 新分类首次增加了成釉细胞瘤的遗传学研究进展, 指出约60%的成釉细胞瘤中存在BRAF基因突变, 一方面为了解成釉细胞瘤的发病机制提供了新的研究思路, 另一方面, BRAF靶向治疗可能成为多次复发或无法耐受手术的成釉细胞瘤患者新的治疗选择。本文复习相关文献并结合临床经验和体会, 分析这些变化的内在逻辑, 以更好地理解新分类。2017年WHO成釉细胞瘤新分类总结了过去10余年成釉细胞瘤在组织病理和临床治疗等方面的经验及成果, 预示BRAF靶向治疗可能为复发性或无法手术的成釉细胞瘤患者带来新的治疗选择和希望。

【关键词】成釉细胞瘤; 转移性成釉细胞瘤; 牙源性良性肿瘤; 牙源性上皮; 病理学; 遗传学; 分类; BRAF基因突变; 分子靶向治疗; 世界卫生组织

【中图分类号】R78; R739.8 【文献标志码】A 【文章编号】2096-1456(2020)07-0416-05 开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】陶谦, 杨耀成. 2017年WHO成釉细胞瘤新分类的逻辑性与临床指导意义[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(7): 416-420.

Logic and clinical significance of the new WHO classification of ameloblastoma in 2017 TAO Qian, YANG Yaocheng. Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: TAO Qian, Email: taoqian@mail.sysu.edu.cn, Tel: 86-20-83846030

【Abstract】A substantial revision of the classification of ameloblastoma was made by the World Health Organization (WHO) in the fourth edition of the Classification of Head and Neck Tumors in 2017, which was based on the review and summary of much clinical research data and prospective evaluation of the latest results of genetic research. The new classification is simpler and more practical. It retains two subtypes, the unicystic type and extraosseous/peripheral type,

【收稿日期】2019-06-18; 【修回日期】2020-01-30

【基金项目】广东省科技计划基金项目(2017A020211025)

【通信作者】陶谦, 教授, 博士, Email: taoqian@mail.sysu.edu.cn, Tel: 86-20-83846030



classifies the remaining types as ameloblastoma (classic), defines metastatic ameloblastoma as a benign tumor and simplifies the classification of ameloblastic carcinoma, which has important guiding significance for clinical diagnosis and treatment. Moreover, the new classification included the latest advances in the genetic research on ameloblastoma, demonstrating that the BRAF gene mutation was found in approximately 60% of ameloblastoma cases. The classification provides a new concept and direction for studying the pathogenesis of ameloblastoma, and BRAF-targeted therapy may be an emerging therapy for some ameloblastoma patients with multiple recurrence or surgical contraindications. This article analyzes the intrinsic logic of these changes via a review of the relevant literature and combination of clinical experiences to better understand the new classification. In 2017, the WHO's new classification of ameloblastoma summarized the experience and achievements in histopathology and clinical treatment of ameloblastoma in the prior 10 years, indicating that BRAF-targeted treatment may bring new treatment options and hope for patients with recurrent or inoperable ameloblastoma.

【Key words】 ameloblastoma; metastatic ameloblastoma; benign odontogenic tumor; odontogenic epithelial origin; pathology; genetics; classification; BRAF gene mutation; molecular targeted therapy; World Health Organization

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(7): 416-420.

成釉细胞瘤是最常见的牙源性上皮性良性肿瘤,具有局部侵袭和复发的倾向^[1],素有“临界瘤”之称。肿瘤起源于牙源性上皮或牙源性上皮剩余,组织病理学形态多样,临床病理分类比较复杂,多种分类标准共存,其中世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的分类标准最具广泛性和权威性。自1971年第一版国际分类标准开始,WHO对成釉细胞瘤分类前后进行了3次修订^[2-5]。本文回顾了成釉细胞瘤命名和分类的历史演变,纵向对比、归纳并总结第四版《WHO头颈部肿瘤分类》中关于成釉细胞瘤分类的变化,分析其内在逻辑,以期深化对成釉细胞瘤新分类的认识和理解。

对成釉细胞瘤的认识最早可追溯至1879年,由Falkson首先描述此病,1885年Malassez称之为釉质上皮瘤(adamantinoma)或牙釉质瘤(adamantoblastoma)。直到1930年,Ivy和Churchill正式命名为成釉细胞瘤(ameloblastoma),并一直沿用至今。20世纪中期,Pindborg和Clausen认为牙源性肿瘤在某种程度上体现了上皮和间充质组织之间的相互作用,并据此提出分类,其后逐渐发展演化为1971年的《WHO牙源性肿瘤、颌骨囊肿及其相关病变的组织学分类》(第一版)^[2],标志着世界范围内统一的、公认的命名体系和分类标准的出现,随后一些具有独特临床病理学特点的成釉细胞瘤陆续被报道,例如1975年Singh等报道的棘皮瘤型成釉细胞瘤,1977年Robinson等报道的单囊型成釉细胞瘤(unicystic ameloblastoma)以及1984年Eversole等报道的促结缔组织增生型成釉细胞瘤(des-

moplastic ameloblastoma)等。1992年WHO更新并发布了《牙源性肿瘤的组织学分型》(第二版)^[3],首次对成釉细胞瘤进行组织病理学分型,需要指出,第二版并未对成釉细胞瘤临床亚型进行分类。2005年《WHO头颈部肿瘤病理学与遗传学分类》(第三版)再一次对牙源性肿瘤分类进行修订,首次使用复数词“ameloblastomas”表述成釉细胞瘤,体现了肿瘤命名内涵的多样性,新增良/恶性成釉细胞瘤的临床亚型分类,并认识到单囊型成釉细胞瘤的独特表现^[4]。新近《WHO头颈部肿瘤分类》(第四版,简称“WHO新分类”)在2017年1月发布^[5],新分类以“简明(simplicity)、实证(clinical relevance)、科学(scientific validity)和实用(utility)”为指导原则,对成釉细胞瘤分类作了较大幅度的修订^[6,7],见表1。除了WHO分类外,较为大家所认可的成釉细胞瘤分类还有Gardner分类和于世凤分类,二者的共同特点是将成釉细胞瘤分为一般型、单囊型和外周型3大临床亚类。

疾病命名和分类体系的不断变迁反映出认识疾病是一个循序渐进的过程。第一版中仅依据肿瘤的良恶性简单分为成釉细胞瘤和成釉细胞癌两类;而第二版突出肿瘤细胞的排列特点,分出滤泡型、丛状型、棘皮瘤型、基底细胞型和颗粒细胞型等多个病理学亚型;第三版中成釉细胞瘤不再简单地作为单一实体,而分为“实体/多囊型、骨外/外周型、促结缔组织增生型和单囊型”4种临床亚型;新近第四版分类在简化肿瘤临床亚型的同时,更吸收和强调遗传学和分子生物学的研究成果。梳

表1 4版WHO良/恶性成釉细胞瘤分类

Table 1 Four editions of WHO classification of benign/malignant ameloblastoma

2017 ^[5] (The 4 th edition)	2005 ^[4] (The 3 rd edition)	1992 ^[3] (The 2 nd edition)	1971 ^[2] (The 1 st edition)
Benign			
Ameloblastoma	Ameloblastoma, solid/multicystic type	Ameloblastoma	Ameloblastoma
Ameloblastoma, extraseous/peripheral type	Ameloblastoma, extraseous/peripheral type		
Ameloblastoma, unicystic type	Ameloblastoma, desmoplastic type		
Metastasizing ameloblastoma	Ameloblastoma, unicystic type		
Malignant			
Ameloblastic carcinoma	Malignant(metastazing) ameloblastoma	Malignant ameloblasto-	Ameloblastic carcino-
	Ameloblastic carcinoma, primary type	ma	ma
	Ameloblastic carcinoma, secondary type (de-differentiated), intraseous		
	Ameloblastic carcinoma, secondary type (de-differentiated), peripheral		

理不同版本分类间变化脉络,可以看出简单-复杂-简单的螺旋式上升的特点,相互间既有传承,又有升华,体现了人们对疾病认识不断深入的过程。

大量临床病理资料发现^[1,8-10],绝大多数成釉细胞瘤都表现为实性肿瘤组织与局部囊性病灶同时存在,“实性”或“囊性”与肿瘤的生物学行为没有关联,这种形态学描述缺乏临床意义,且“囊性”的使用容易与单囊型成釉细胞瘤的概念混淆^[6,11],因此WHO新分类中描述性定语“实性/多囊(solid/multicystic)”被删除。此外,“促结缔组织增生型成釉细胞瘤”在前一版分类中作为独立临床诊断而列出^[4],但事实上其临床行为与经典成釉细胞瘤并没有区别,这种组织病理学亚型分类不具有临床意义^[12],因而第四版将其剔除,把以往的多个临床病理亚型统称为“(经典型)成釉细胞瘤”^[5]。不难看出,WHO新分类依据临床实证,淡化组织病理学亚型而突出临床生物学行为的权重,分型更加简明实用,可更好地指导临床诊疗和预后评估。与此同时,WHO也大大精简了成釉细胞瘤的分类。第三版将成釉细胞瘤分为三种亚型:原发型、继发型(去分化)骨内型和继发型(去分化)周围型^[4]。然而,这些亚型之间具有形态学连续性和相似的生物学行为,亚型分类的临床意义并不大^[6,11],而且成釉细胞瘤的发病率很低^[13]。因此,WHO新分类仅保留成釉细胞瘤单一诊断^[5],再一次印证了新分类的简明与实用宗旨。

WHO新分类保留了具有独特生物学行为的两个亚型——“骨外/周围型”和“单囊型”成釉细胞瘤,后者可分为三种组织学亚型^[14]:单纯囊性型(luminal variant)、囊腔内瘤结节型(intraluminal

variant)和囊壁内浸润型(mural variant)。其中,单纯囊性型和囊腔内瘤结节型的复发率不到10%,囊壁内浸润型的复发率为36%,与传统的成釉细胞瘤相似^[14]。有学者据此建议将侵犯囊壁的单囊型成釉细胞瘤划为经典成釉细胞瘤^[9]。因此,WHO新分类特别指出,囊壁内浸润的单囊型成釉细胞瘤具有与传统成釉细胞瘤相同的生物学侵袭特性,临床医生无论在手术还是术后随访都应加强对这一亚型的重视,但是否重新分类仍需更进一步的临床实证和研究^[5]。

第三版认为“转移性成釉细胞瘤(metastasizing ameloblastoma)”是恶性成釉细胞瘤的一种亚型,并指出诊断该病只有在转移发生后才能作出,确诊的依据是其临床行为而非组织学表现^[4]。事实上,尽管转移性成釉细胞瘤可发生远处转移,但原发灶和转移灶均为良性成釉细胞瘤的组织学特征^[15]。与发生在唾液腺的转移性多形性腺瘤相似,后者已被认为是传统良性多形性腺瘤的一种变体^[5]。据统计,转移性成釉细胞瘤最常见于肺部,其次为颈部淋巴结,患者带瘤生存时间可长达37年,而且放射治疗和化疗并不能改善其预后^[16]。因此,WHO新分类将“转移性成釉细胞瘤”归入“良性牙源性上皮性肿瘤”的类别中^[5]。这一变化明确了转移性成釉细胞瘤的良性本质,为指导临床诊治、避免过度治疗提供参考依据,具有重要临床意义。

基础和应用基础研究可极大地促进临床医学的发展。WHO新分类既及时反映了成釉细胞瘤的遗传学和分子学最新研究进展,又预示其在临床靶向治疗中的应用前景。其吸收了2014年的多项

遗传学研究成果^[17-19]:大多数成釉细胞瘤中存在调控细胞增殖和分化等功能的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路信号转导异常,包含有BRAF、KRAS、NRAS和FGFR2等多种突变,以BRAF V600E突变最常见,发生率约为63%,而在其它牙源性肿瘤中未发现BRAF V600E突变存在^[17];体外研究表明,BRAF抑制剂可有效抑制成釉细胞瘤细胞的增殖和MAPK通路的激活^[18-19]。后续有多位学者证实BRAF V600E突变与成釉细胞瘤的侵袭特性显著相关,可以作为评估预后的分子标记^[20-22]。有关基础研究成果推动了靶向BRAF V600E治疗成釉细胞瘤的临床应用。BRAF V600E抑制剂首先应用在转移性黑色素瘤、转移性肺癌等恶性肿瘤的靶向治疗^[23-24],2014年Kaye等^[25]采用BRAF联合靶向药物(达拉非尼和曲美替尼)治疗一例多次手术后复发并颈部淋巴结和肺部转移的成釉细胞瘤患者,取得了显著疗效。此后,多个临床有效病例相继被报道: Tan等^[26]和Faden等^[27]都曾使用达拉非尼治疗多次复发的转移性成釉细胞瘤老年患者各1例,随访近一年时间,发现肿瘤体积减小超过75%;Fernandes等^[28]使用维莫非尼治疗1例复发性成釉细胞瘤年轻患者,11个月后随访发现肿瘤显著缩小,临床症状完全消退。随着靶向药物有效治疗转移性成釉细胞瘤的更多应用报道,充分显示了WHO新分类的前瞻性,成釉细胞瘤遗传学研究推动了其靶向BRAF突变的临床应用,丰富了治疗手段。新分类还介绍了MAPK信号通路以外的其他突变,例如SMO, SMARCB1, CTNNB1等,其中SMO突变较常见,且多与MAPK通路突变同时发生^[18-19],但靶向SMO突变的治疗尚未见临床应用。

每一次疾病分类的更新与迭代都是为了更好地应用于临床指导疾病诊断和治疗。2017年WHO新分类指出,对于经典的成釉细胞瘤,目前的治疗方法是扩大切除范围,应超过影像学所示的肿瘤边界,术后随访应至少持续25年乃至终身随访^[5,29]。如果肿瘤多次复发,建议做基因检测,对BRAF突变的病例推荐使用BRAF靶向药物进行补充治疗。对于影像学表现为单囊型的成釉细胞瘤,其侵袭性较低,初次治疗可采取开窗术或刮除术,但如果病理结果最终确定有肿瘤细胞浸润囊壁组织,则需要再次手术扩大切除肿瘤或密切随访,一旦复发则需视作经典成釉细胞瘤进行手术切除^[5]。而外周型成釉细胞瘤的治疗方式同以前,

在正常组织边界内扩大切除肿瘤病灶即可,极少出现复发。新分类同时强调,转移性成釉细胞瘤属于良性肿瘤,放射治疗和化学治疗无益,不能改善患者的预后^[18],因此外科手术是治疗转移性成釉细胞瘤的关键,手术方式因转移发生部位而不同。但成釉细胞瘤是恶性牙源性上皮性肿瘤,治疗上需采取手术切除和术后放疗,也有学者提出采用积极的多模式治疗(如碳离子治疗和伽玛刀立体定向放射外科)^[30]。

2017年WHO成釉细胞瘤新分类总结了过去10余年成釉细胞瘤在组织病理和临床治疗等方面的经验及成果,依据疾病的临床本质简化分类,秉承其一贯的“简明和实用”宗旨,同时凝练近期分子遗传学等领域的研究进展,科学地指明未来对成釉细胞瘤的基础研究方向,预示BRAF靶向治疗可能为复发性或无法手术的成釉细胞瘤患者带来新的治疗选择和希望。总而言之,成釉细胞瘤WHO新分类将更好地服务临床日常诊疗工作,也将作为成釉细胞瘤下一轮研究和分类的新起点。

参考文献

- [1] Effiom OA, Ogundana OM, Akinshipo AO, et al. Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management[J]. Oral Dis, 2018, 24(3): 307-316.
- [2] Pindborg JJ, Kramer JR, Torloni H. Histological typing of odontogenic tumours, jaw cysts and allied lesions[M]. Geneva: WHO, 1971.
- [3] Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M, et al. WHO international histological classification of tumours. Histological typing of odontogenic tumours[M]. Heidelberg: Springer-Verlag, 1992.
- [4] Barnes L, Eveson JW, Reichart PA, et al. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the head and neck[M]. Lyon: IARC, 2005.
- [5] El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, et al. WHO classification of head and neck tumours[M]. Lyon, France: IARC, 2017.
- [6] Wright JM, Vered M. Update from the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumors[J]. Head and Neck Pathology, 2017, 11(1): 68-77.
- [7] 陶谦, 梁培盛. 2017版WHO牙源性肿瘤新分类之述评[J]. 口腔疾病防治, 2018, 25(12): 749-754.
Tao Q, Liang PS. A review of new WHO classification of odontogenic tumors in 2017[J]. J Prev Treat Stomatol Dis, 2018, 25(12): 749-754.
- [8] Ruslin M, Hendra FN, Vojdani A, et al. The Epidemiology, treatment, and complication of ameloblastoma in East - Indonesia: 6 years retrospective study[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2018, 23(1): e54-e58.

- [9] Saghravanian N, Salehinejad J, Ghazi N, et al. A 40-year retrospective clinicopathological study of ameloblastoma in Iran[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(2): 619-623.
- [10] Wright JM, Odell EW, Speight PM, et al. Odontogenic tumors, WHO 2005: where do we go from here?[J]. *Head Neck Pathol*, 2014, 8(4): 373-382.
- [11] Speight PM, Takata T. New tumour entities in the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumours[J]. *Virchows Arch*, 2018, 472(3): 331-339.
- [12] Anand R, Sarode GS, Sarode SC, et al. Clinicopathological characteristics of desmoplastic ameloblastoma: a systematic review[J]. *J Invest Clin Dent*, 2018, 9(1): e12282.
- [13] Saluja TS, Hosalkar R. Reconnoitre ameloblastic carcinoma: a prognostic update[J]. *Oral Oncol*, 2018, 77: 118-124.
- [14] Siriwardena BSMS, Tennakoon TMPB, Hunter KD, et al. Unicystic ameloblastoma: analysis of 370 cases in a single center in Sri Lanka[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(7): 706-709.
- [15] Ganjre AP, Sarode G, Sarode S. Molecular characterization of metastasizing ameloblastoma: a comprehensive review[J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(3): 455-462.
- [16] Dissanayake RK1, Jayasooriya PR, Siriwardena DJ, et al. Review of metastasizing (malignant) ameloblastoma (METAM): pattern of metastasis and treatment[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2011, 111(6): 734-741.
- [17] Kurppa KF, Caton J, Morgan PR, et al. High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma[J]. *J Pathol*, 2014, 232(5): 492-498.
- [18] Sweeney RT, McClary AC, Myers BR, et al. Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastomas[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(7): 722-725.
- [19] Brown NA, Rolland D, McHugh JB, et al. Activating FGFR2-RAS-BRAF mutations in ameloblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(21): 5517-5526.
- [20] Fregnani ER, Perez DE, Paes de Almeida O, et al. BRAF-V600E expression correlates with ameloblastoma aggressiveness[J]. *Histopathology*, 2017, 70(3): 473-484.
- [21] Soltani M, Tabatabaiefar MA, Mohsenifar Z, et al. Genetic study of the BRAF gene reveals new variants and high frequency of the V600E mutation among Iranian ameloblastoma patients[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(1): 86-90.
- [22] Kelppe J, Thorén H, Ristimäki A, et al. BRAF V600E expression in ameloblastomas--a 36-patient cohort from Helsinki University Hospital[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(4): 1169-1174.
- [23] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2507-2516.
- [24] Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1307-1316.
- [25] Kaye FJ, Ivey AM, Drane WE, et al. Clinical and radiographic response with combined BRAF targeted therapy in stage 4 ameloblastoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 107(1): 378.
- [26] Tan S, Pollack JR, Kaplan MJ, et al. BRAF inhibitor treatment of primary BRAF-mutant ameloblastoma with pathologic assessment of response[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2016, 122(1): e5-e7.
- [27] Faden DL, Algazi A. Durable treatment of ameloblastoma with single agent BRAFi Re: clinical and radiographic response with combined BRAF-targeted therapy in stage 4 ameloblastoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(1). doi: 10.1093/jnci/djw190.
- [28] Fernandes GS, Girardi DM, Bernardes JPG, et al. Clinical benefit and radiological response with BRAF inhibitor in a patient with recurrent ameloblastoma harboring V600E mutation[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 887.
- [29] Neagu D, Escuder-de la Torre O, Vázquez-Mahía I, et al. Surgical management of ameloblastoma. Review of literature[J]. *J Clin Exp Dent*, 2019, 11(1): e70-e75.
- [30] Gawande PD, Khande K, Agrawal G. Ameloblastic carcinoma: a rare malignant tumour in maxillofacial region[J]. *J Maxillofac Oral Surg*, 2017, 16(3): 377-381.

(编辑 周春华, 曾曙光)



官网



公众号