

# 鼻咽肌上皮细胞癌的临床病理特点及与 EB 病毒的关系

向 锦, 符 珈, 卢佳斌, 吴秋良\*

(华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心病理科, 广东 广州 510060)

**摘 要:**【目的】分析鼻咽肌上皮细胞癌的临床及病理特征以及其与 EB 病毒的关系。【方法】对 12 例鼻咽肌上皮细胞癌进行临床、病理及随访观察,EBERS 原位杂交及免疫组织化学标记。【结果】12 例鼻咽肌上皮细胞癌患者中,男性患者 7 例,女性患者 5 例,男女比 1.4:1;年龄 24~65 岁,中位年龄 46 岁。影像学资料都显示鼻咽部有明显的结节状肿物,肌上皮细胞的标记:S-100、SMA、P63、CK14 及上皮标记:CK、CKL、CKH 在 12 例肌上皮细胞癌中表达有差异,但是所有的肌上皮细胞癌恒定表达至少一项肌上皮细胞和上皮细胞标记。12 例鼻咽肌上皮细胞癌 EBERS 原位杂交结果均为阴性。【讨论】肌上皮细胞癌是一种低度恶性的肿瘤,发生在鼻咽部极少见,其病理形态虽然复杂多变,但也有其特征性的形态特征,免疫组织化学及 EBERS 原位杂交有助于其诊断,在治疗上采用手术切除的基础上进行联合放射及化学治疗将有效地控制肿瘤的复发及转移。

**关键词:** 鼻咽癌; 肌上皮细胞癌; EB 病毒

中图分类号: R735.7

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2010)02-0265-04

## Myoepithelial Carcinoma of Nasopharynx: Clinicopathologic Features and Relationship with Epstein-Barr Virus

XIANG Jin, FU Jia, LU Jia-Bin, WU Qiu-Liang\*

(State Key Laboratory of Oncology in South China//Department of Pathology, Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

**Abstract:**【Objective】To analyze the clinical and pathological characteristics of myoepithelial carcinoma of nasopharynx, as well as its relationship with Epstein-Barr virus.【Methods】We report twelve cases of myoepithelial carcinoma of nasopharynx, study its clinical, histopathologic, and immunohistologic features, follow-up data and EBERS in-situ hybridization.【Results】Among 12 myoepithelial carcinoma of nasopharynx, 7 cases were male and 5 cases were female, the male-to-female ratio was 1.4:1. The age of patients ranged from 24 to 65 years (mean age = 46 years). Imagery data demonstrated an extensive nodosity filling the nasopharynx. Of these 12 cases, myoepithelial markers such as S-100, SMA, P63, CK14, CK5/6 and epithelial markers such as CK, CKL, CKH were not always all expressed at one case, but at less one of these two kind of markers expressed at one case. The results of EBERS in-situ hybridization of 12 cases were negative.【Conclusion】Myoepithelial carcinoma is a low malignant tumor. It seldom takes place in nasopharynx, despite its morphologic heterogeneity it has some special morphologic and immunohistologic characteristics as well as special result of EBERS in-situ hybridization, which may support its diagnosis. The combined radiotherapy and chemotherapy after surgical removal of the tumor will control the recurrence and metastasis effectively.

**Key words:** nasopharynx carcinoma; myoepithelial carcinoma; Epstein-Barr virus

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2010, 31(2): 265-268; 273]

肌上皮细胞癌是一种低度恶性肿瘤,常发生在大涎腺如:腮腺、颌下腺等,少见部位在上腭、舌根、牙龈、鼻腔及鼻咽等,呈局部浸润性生长,很少

发生转移<sup>[1]</sup>。肌上皮细胞癌在鼻咽部的发病率极低,到目前为止,文献中共有 1 例报道<sup>[2]</sup>。广东省是鼻咽癌(低分化鳞癌)的高发区,每年新增病

收稿日期: 2009-07-22

基金项目: 广东省卫生厅资助项目(303041146001)

作者简介: 向锦, 硕士, 主治医师, 研究方向: 分子病理, E-mail: xiangjin@mail.sysu.edu.cn; \* 通信作者: 吴秋良, 教授, E-mail: Wuql@mail.sysu.edu.cn

例约 5 000 例<sup>[3]</sup>,但肌上皮细胞癌的发病率很低,于 1998 年 1 月 1 日至 2009 年 1 月 1 日在中山大学肿瘤防治中心诊断为鼻咽肌上皮细胞癌的病例共才 12 例。因其在鼻咽部的发病率极低,所以关于其临床和病理特点的报道较少,特别其与 EB 病毒的关系研究甚少,本文将就这些方面特点作一些阐述。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

本文收集中山大学肿瘤防治中心 1998 年 1 月 1 日至 2009 年 1 月 1 日诊断为鼻咽肌上皮细胞癌 12 例。

### 1.2 组织切片及 HE 染色

肿瘤标本经 40 g/L 多聚甲醛固定,石蜡包埋,切片及 HE 染色按照实验室常规方法进行。

### 1.3 免疫组织化学

免疫组化试剂购自福州迈新生物技术开发有限公司。免疫组化抗体为 S-100、SMA、P63、GFAP、CK、CKH、CKL、CK5/6、CK14、EMA、Ki67。采用 EnVision 两步法进行免疫组化染色,用 PBS 代替一抗作为阴性对照,分别采用已知阳性组织切片作为阳性对照。

### 1.4 EBERS 原位杂交

原位杂交试剂均购自北京中杉金桥生物技术有限公司,杂交仪(DakoCytomation,S2451),方法按照地高辛标记的寡核苷酸探针试剂盒(DIG-AP,A300K.9901,PanPath,荷兰)进行,用 DAB 显色,B95-8 细胞作阳性对照。

### 1.5 结果判断标准及统计学分析

免疫组织化学阳性信号为黄色或棕黄色颗粒,CK、CKH、CKL、CK5/6、CK14、EMA、VIM、SMA、GFAP、定位于细胞浆,P63、Ki67 定位于细胞核,S-100 定位于细胞质/核。随机采用 10 个高倍视野(40 × 10 倍),每个高倍视野读取 100 个瘤细胞计数阳性细胞数,计算阳性率并取平均值。免疫组化染色结果进行半定量分为 4 级:阴性(-),即所有肿瘤细胞均不着色为阴性;阳性瘤细胞 < 25% 为弱阳性(+);阳性瘤细胞 25%~49% 为阳性(++);阳性瘤细胞占 50%~75% 为中度阳性(+++);阳性瘤细胞 > 75% 为强阳性(++++)。Ki67 结果是数 200 个肿瘤细胞,计算阳性瘤细胞占的百分比。EBERS 原位杂交阳性信号为肿瘤细胞核棕黄色颗粒。

## 2 结 果

### 2.1 临床资料

12 例鼻咽肌上皮细胞癌患者中,男性患者 7 例,女性患者 5 例,男女比 1.4:1;年龄 24 ~ 65 岁,中位年龄 46 岁。患者多有涕血、鼻塞或耳鸣等症状,有的患者会出现颈部肿块,病程在 1 ~ 6 月不等,很少伴有全身症状。体查常发现鼻咽部肿块,部分患者伴有颈部肿块、视觉障碍及头颈部神经受损等体征。

### 2.2 影像学资料

CT 和 MR 能很好地显示肿瘤的形态特征,12 例患者的影像学资料都显示鼻咽部有明显的结节状肿物,最大直径在 1.5 ~ 6.5 cm 不等,可位于鼻咽的咽隐窝及各壁,常突入后鼻孔、侵犯咽旁间隙及破坏颅骨底部,咽后及颈部淋巴结可发生肿大,直径约 0.4 ~ 1.5 cm(图 1)。

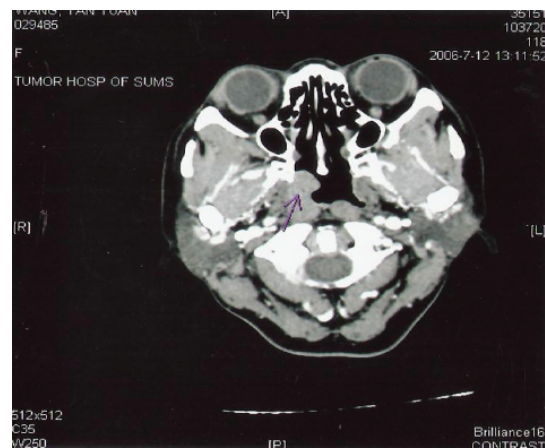


图 1 鼻咽 CT

Fig.1 Computed tomography of nasopharynx

The arrow showing an extensive lesion filling up the nasopharynx

### 2.3 组织学特点

2.3.1 肉眼观察 送检肿瘤组织最大直径在 1 ~ 6 cm 之间,结节状,表面较光滑,无明显包膜及溃疡,质中,切面呈灰白色,部分肿瘤切面可呈黏液样,或伴有出血及坏死。

2.3.2 光镜观察 鼻咽肌上皮细胞癌的镜下形态比较复杂,肿瘤细胞呈片状、巢状、梁索状及腺样排列,间质中常可见黏液样或红染基质样物,或伴有少量慢性炎症细胞,肿瘤细胞核呈梭形或圆形,胞浆红染或透亮,细胞大小形态较一致,核分裂可

见,细胞呈浸润性生长,但坏死少见,肿瘤边界不清。本文中 12 例肌上皮细胞癌包含了四种类型:

上皮样细胞型、梭形细胞型、透明细胞型、浆细胞样型(图 2A-D)。

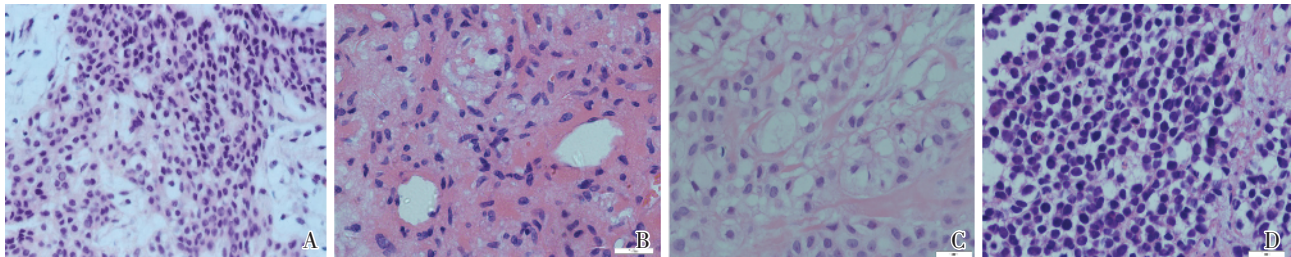


图 2 鼻咽肌上皮细胞癌

Fig.2 Myoepithelial carcinoma of nasopharynx

A: Epithelioid cell,  $\times 200$ ; B: Spindle cell,  $\times 400$ ; C: Clear cell,  $\times 400$ ; D: Plasmacytoid cell,  $\times 400$

#### 2.4 免疫组化结果

免疫组化的结果显示:12 例鼻咽肌上皮细胞癌均不同程度地表达上皮性标记(CK、CKH、CKL、CK5/6、EMA),其中以广谱 CK(11/12)的表达率最高,其次是 CKH(10/12);肌上皮性标记(S-

100、SMA、P63、CK14、)在各例中表达也有差异,以 SMA 及 CK14(11/12)的表达率最高,其次是 P63(10/12);VIM 在各例中均有表达(12/12),细胞增殖标记 Ki67 的均数为  $31 \pm 9$ 。(表 1 及图 3A-D)。

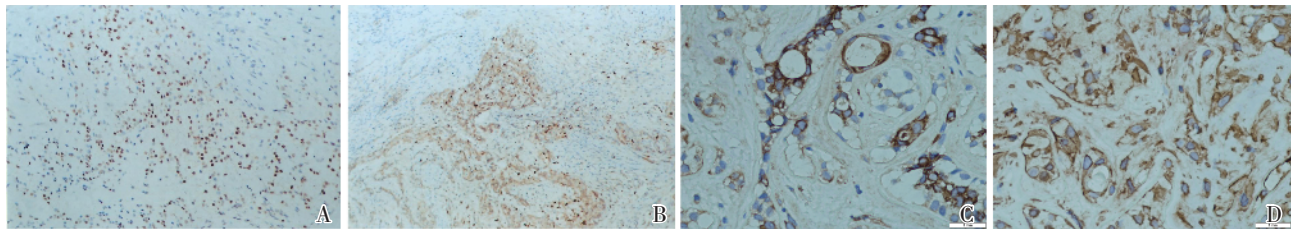


图 3 免疫组织化学

Fig.3 Immunohistochemical staining

A: P63,  $\times 100$ ; B: S-100,  $\times 100$ ; C: CK,  $\times 400$ ; D: SMA,  $\times 400$

#### 2.5 EBERS 原位杂交结果

12 例鼻咽肌上皮细胞癌 EBERS 原位杂交均为阴性:癌细胞胞浆未着色(图 4)。

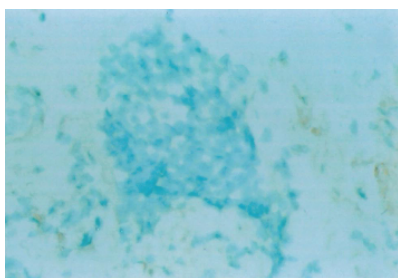


图 4 EBERS 原位杂交( $\times 400$ )

Fig.4 EBERS in-situ hybridization( $\times 400$ )

### 3 讨论

肌上皮细胞癌的病理形态比较复杂。文献中

有些学者根据细胞形态特征将肌上皮细胞癌分为五型<sup>[4-6]</sup>:上皮样细胞型、梭形细胞型、透明细胞型、浆细胞样型、混合细胞型。

本文 12 例鼻咽肌上皮细胞癌中有 4 例为上皮样细胞型,3 例梭形细胞型,3 例浆细胞样型及 2 例浆细胞样型。上皮样细胞型肌上皮细胞癌细胞核呈圆形或卵圆形,位于细胞的中央,胞浆量中等,呈淡伊红染或双色染色,细胞边界欠清,细胞呈不规则片状、条索状排列,可因为间质黏液样变而呈现裂隙样或假腺样排列;梭形细胞型肿瘤细胞核呈梭形,胞浆较丰富、淡染,细胞呈束状或散在分布,间质常有黏液样变;透明细胞型肿瘤细胞核呈卵圆形或不规则形,胞浆透亮,细胞呈片状或小巢状排列,间质中常见玻璃样均质红染的基质;浆细胞样型肿瘤细胞核呈圆形或卵圆形,细胞核偏位,胞浆丰富、红染,细胞排列较松散,可见多核

表 1 12 例肌上皮细胞癌免疫组织化学结果  
Table 1 Immunohistochemical findings of 12 myoepithelia carcinoma

Antigen	Case												Positive numbers
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
CK	+++	++	++	+++	+	++	-	+++	+	++	+	+++	(11/12)
CK <sub>H</sub>	++	+	++	-	++	++	++	++	+	+	-	+	(10/12)
CK <sub>L</sub>	+	-	+	-	+	-	++	-	++	+	-	+	(7/12)
CK14	++	++	+	+	++	+	+	+	-	+	++	++	(11/12)
CK5/6	+	++	+	+	-	-	-	+	+	+	-	++	(6/12)
EMA	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	-	(7/12)
Vim	++	+++	++	+	++	+	++	+	+	++	+	++	(12/12)
S-100	+	++	+	-	+	-	++	+	++	-	+	++	(9/12)
SMA	++	++	++	+++	+	++	-	++	+	+	++	++	(11/12)
P63	+++	++	-	+++	++	+	++	+	+	-	+	++	(10/12)
Ki67	23%	28%	43%	31%	35%	27%	54%	19%	30%	25%	28%	34%	31.4 ± 9.41

CK: cytokerotin, pan; CKH: cytokerotin HMW; CKL: cytokerotin AE1; CK5/6: cytokerotin5/6; EMA: Epithelial Membran Antigen; SMA: smooth muscle antibody; VIM: Vimentin; CK14: cytokerotin14

瘤细胞; 以上四型是以明显占主导地位瘤细胞形态而命名, 各形态瘤细胞常可混和存在, 混合细胞型是由两种以上形态的瘤细胞组成, 无明显占主导地位的瘤细胞, 这一类型在本文 12 例中未发现。

肌上皮细胞癌病理形态的多样性为其确诊带来一定的困难, 但免疫组织化学的应用特别是多种抗体的联合检测大大提高了其诊断率<sup>[7-9]</sup>。在 12 例鼻咽肌上皮细胞癌中, 肌上皮细胞的标记: S-100、SMA、P63、CK14 及上皮细胞标记: CK、CKL、CKH 均有不同程度的表达, 但诊断肌上皮细胞癌至少要有一项肌上皮细胞和上皮细胞标记的阳性表达。另外, 细胞增殖指标 Ki67 的表达约 31 ± 9, 反映肌上皮细胞癌是一种低度恶性的肿瘤。

许多研究表明鼻咽癌(低分化鳞癌)的发生与 EB 病毒感染密切相关<sup>[10-11]</sup>, 绝大多数鼻咽癌患者的 EB DNA 酶抗体、EB VCA-IgA 及 EA-IgA 均为阳性<sup>[12]</sup>, 几乎 100% 鼻咽癌的 EBERS 为阳性<sup>[13]</sup>, 而本文 12 例肌上皮细胞癌患者 EB DNA 酶抗体、EB VCA-IgA 及 EA-IgA 均为阴性, EBERS 原位杂交均为阴性, 这表明 EB 病毒感染与鼻咽肌上皮细胞癌的发病无直接关系, 同时可作为与鼻咽癌(低分化鳞癌)鉴别诊断的重要指标。

在鼻咽部诊断肌上皮细胞癌须与以下几种肿瘤鉴别: ①鼻咽癌; ②炎症性肌纤维母细胞瘤; ③透明细胞癌; ④低分化腺癌; ⑤腺泡细胞癌; ⑥肌上皮细胞瘤。

肌上皮细胞癌是一种发病率较低的肿瘤, 在鼻咽部发生尤为罕见, 目前对其诊疗经验有限, 还有待于多量病例及长期随访观察总结。

#### 参考文献:

- [1] 刘 炜. 腮腺肌上皮癌的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2008, 35(2): 198-200.
- [2] Tuncel U, Ergul G, Ozlugedik S, et al. Myoepithelial carcinoma in the nasopharynx: an unusual localization [J]. Yonsei Med J, 2004, 45(1): 161-165.
- [3] 卢泰祥, 赵 充, 吴少雄, 等. 鼻咽癌单纯常规外照射放疗疗效分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(1): 620-622.
- [4] Ohba S, Fujimori M, Ito S, Matsumoto F, et al. A case report of metastasizing myoepithelial carcinoma of the parotid gland arising in a recurrent pleomorphic adenoma[J]. Auris Nasus Larynx, 2009, 36(1): 123-126.
- [5] Di Palma S, Guzzo M. Malignant myoepithelioma of salivary glands: clinicopathological features of ten cases [J]. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1993, 423(5): 389-396.
- [6] Saveria AT, Sloman A, Huvos AG, et al. Myoepithelial carcinoma of the salivary glands: A clinicopathologic study of 25 patients [J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(6): 761-774.
- [7] Alo's L, Cardesa A, Bombi' JA, et al. Myoepithelial tumors of salivary glands: a clinicopathologic, immuno-

(下转第 273 页 to page 273)