

颊粘膜鳞癌手术安全切缘临床及病理学观察

许光普¹ 曾宗渊¹ 张惠忠² 陈福进¹

(中山医科大学附属肿瘤医院头 1 颈科 2 病理科; 广州, 510060)

摘要 2例颊粘膜鳞癌患者分为单纯手术组和化疗加手术组。在手术标本上自肿瘤的肉眼边界向手术切缘行放射状取材,作 HE及 Ag-NORs染色 10例正常颊粘膜作对照。结果提示:癌细胞自癌灶肉眼边界向周围粘膜下组织浸润的宽度可达 9.99 mm,明显大于粘膜浸润的长度;对诱导化疗有效的颊粘膜鳞癌,浸润能力降低;颊鳞癌浸润基底的深度为 0.31~ 2.32 mm;正常人颊粘膜与鳞癌组织,癌旁 0.5 cm 处粘膜上皮的 Ag-NORs 颗粒数目及大小有显著差异,而与单纯手术组癌旁 1.5 cm 化疗加手术组癌旁 1.0 cm 处粘膜上皮无明显差异,可考虑作为手术的安全切缘。

主题词 口腔粘膜/外科学; 口腔粘膜/病理学; 癌,鳞状细胞/外科学; 癌,鳞状细胞/病理学

中图分类号 R 739.85

颊粘膜鳞癌的治疗以手术切除为主,但疗效不甚理想,5年生存率为 38%~ 50%^[1],治疗失败的主要原因是局部复发,可能与手术时顾忌缺损的修复而致手术安全切缘不足有关。关于合理的手术安全切缘,曾有学者提出为 1~ 2 cm^[2,3],但尚缺乏足够的临床及病理学研究依据,核仁组成区相关嗜银蛋白 (Ag-NORs)反映了细胞内 rRNA 的转录活性,对肿瘤的鉴别诊断、良恶性病变的区分以及癌前病变的检测有一定价值,但未见应用在手术安全切缘的研究中。本文对颊粘膜鳞癌手术标本进行放射状取材,做 HE及 Ag-NORs染色,结合临床资料,对手术安全切缘的范围进行了探讨。

1 材料与方 法

1.1 病例及分组

本院 2例初治颊粘膜鳞癌患者随机分为单纯手术组 1例,化疗加手术组 1例,后者先行顺铂 (DDP) + 氟脲嘧啶 (5FU) + 博罗霉素 (BLM)诱导化疗两段,然后手术切除肿瘤,另取 1例正常人颊粘膜做对照。

1.2 标本制作

记录 2例手术大体标本上手术切缘距癌灶肉眼边界的长度(化疗加手术组癌灶的肉眼边界以化疗前的记录为准),自癌灶的肉眼边界向标本切缘作放

射状切口,每个标本在不同方向取 4块长条形组织;另在肿瘤基底处向深部切缘切取长条形组织 1块,共 100例标本,分别记录其长度。10%福尔马林溶液固定,石蜡包埋,每例标本作 3~ 5 μ m 连续切片两张,分别做 HE及 Ag-NORs银染色。Ag-NORs银染色,按改良 Ploton 一步法^[4]进行。

1.3 光镜观察

在光学显微镜下观察 HE切片上颊鳞癌细胞浸润周围粘膜、粘膜下组织、基底组织及癌旁粘膜上皮不典型增生的情况,并用测微尺分别测量它们距癌灶肉眼边界的长度。

1.4 Ag-NORs颗粒测量

采用西德 Leitz公司的 TAS plus 图象分析仪,对 Ag-NORs 颗粒进行测量。将待测细胞在油镜下定位,放大 4000倍,通过电视摄像系统将细胞图象输入计算机,同时显示于电视监视器上。在监视器监视下,由计算机对细胞核银染颗粒总数、大颗粒 (> 2.0 μ m)、中颗粒 (0.5~ 2.0 μ m) 和小颗粒 (< 0.5 μ m)数目进行计数。每例切片观察 20个细胞。

1.5 统计学处理

采用方差检验, *t* 检验。

2 结 果

2.1 标本处理前后长度的变化

① 第一作者, 1964年出生,男,博士,副教授

自癌灶肉眼边界向手术切缘作放射状取材的标本共 80 例,长度为 0.5~ 0.2 cm,处理后在 HE 切片上长度缩短了 (9.84% ± 1.30%)。自癌灶基底向深部切缘所取长条形组织块共 20 例,长度为 0.3~ 1.0 cm,处理后长度缩短了 (16.32% ± 1.27%)。

2.2 肿瘤的大体病理类型及分化程度

20 例颊粘膜鳞癌中,溃疡型 15 例,疣状型 3 例,外生型 2 例。分化程度为: I 级 11 例, I ~ II 级 5 例, II 级 4 例。

2.3 化疗后肿瘤的变化

化疗加手术组 10 例颊粘膜鳞癌患者经 DDP+ 5FU+ BLM 诱导化疗两段,按 WHO 实体瘤疗效标准进行评价: 完全缓解 2 例,部分缓解 5 例,微效 2 例,无效 1 例。

2.4 癌细胞浸润周围组织及癌旁粘膜不典型增生的情况

在显微镜下观察,记录颊粘膜鳞癌细胞浸润周围组织的情况(表 1)。

表 1 颊粘膜鳞癌细胞自癌灶肉眼边界向癌周组织浸润的宽度

组 织	分 组	切片数	浸润宽度 (l /mm)		
			最 短	最 长	平均 ($\bar{x} \pm s$)
癌旁粘膜组织	单纯组	40	0.33	2.57	0.87 ± 0.53 ¹⁾
	综合组	40	0.00	2.58	0.42 ± 0.28 ²⁾
癌旁粘膜下组织	单纯组	40	0.33	9.99	3.70 ± 2.91 ³⁾
	综合组	40	0.00	9.91	1.25 ± 1.20 ⁴⁾
癌基底部组织	单纯组	10	0.31	2.32	1.45 ± 0.46
	综合组	10	0.00	2.35	0.85 ± 0.33

1): 3) $i \geq 28.323, P < 0.001$; 1): 2) $i \geq 8.613, P < 0.001$; 3): 4) $i \geq 11.372, P < 0.001$

在 10 例切片上观察到癌旁粘膜上皮从不典型增生过渡到癌的现象,其中 3 例切片上有 2 个或以上的不典型增生灶,呈跳跃性分布,距癌灶肉眼边界的距离为 0.95~ 9.46 mm,平均 (3.79 ± 2.58) mm,化疗加手术组完全缓解的 2 例中,有 1 例已见不到癌细胞。

2.5 不同组织的 Ag-NO R s 颗粒数量

组织切片经 Ag-NO R s 银染色后,可见到 Ag-

NO R s 呈黑色或棕黑色颗粒,位于核内或核仁内,背景清晰。用图象分析仪测定正常颊粘膜,颊粘膜鳞癌,癌旁 0.5 cm 1.0 cm 1.5 cm 处粘膜,癌旁粘膜上皮不典型增生灶的 Ag-NO R s 颗粒数量,发现自癌组织到手术切缘其分布呈递减趋势,化疗有效时肿瘤组织的 Ag-NO R s 颗粒数量明显减少。每例切片测量 20 个细胞的颗粒数,结果见表 2 表 3

表 2 单纯手术组细胞内 Ag-NO R s 颗粒检测

	大颗粒数 (> 2.0 μ m)	中颗粒数 (0.5~ 2.0 μ m)	小颗粒数 (< 0.5 μ m)	合 计	Ag-NO R s 颗粒数/核	P 值 ^{1),2)}
正常颊粘膜	4.8 ± 4.61	28.79 ± 6.23	30.52 ± 8.06	64.13 ± 10.73	3.21 ± 0.54	
颊粘膜鳞癌	16.73 ± 4.85	109.8 ± 39.66	268.8 ± 75.50	395.37 ± 101.96	19.75 ± 5.09	< 0.001
癌旁 0.5cm	11.06 ± 6.94	60.63 ± 16.39	128.20 ± 42.69	199.85 ± 51.74	9.99 ± 2.57	< 0.002
癌旁 1.0cm	7.73 ± 5.68	35.50 ± 12.81	77.62 ± 49.25	120.6 ± 58.03	6.03 ± 2.90	< 0.02
癌旁 1.5cm	4.30 ± 2.22	29.54 ± 5.80	36.5 ± 13.82	70.32 ± 18.03	3.51 ± 0.91	> 0.20
不典型增生灶	7.32 ± 4.65	75.76 ± 3.40	156.16 ± 32.97	239.38 ± 65.36	11.96 ± 3.28	< 0.001

1)全组检验, F = 20.37, P < 0.001; 2)各组与正常粘膜组比较

表3 化疗加手术组细胞内 Ag-NO_Rs 颗粒检测

	大颗粒数 (> 2.0 μ m)	中颗粒数 (0.5~ 2.0 μ m)	小颗粒数 (< 0.5 μ m)	合 计	Ag-NO _R s 颗粒数/核	P值 ^{1),2)}
正常颊粘膜	4.8 \pm 4.61	28.79 \pm 6.23	30.52 \pm 8.06	64.13 \pm 10.73	3.21 \pm 0.54	
颊粘膜鳞癌	14.19 \pm 4.31	80.53 \pm 10.80	213.6 \pm 69.60	340.42 \pm 80.70	12.50 \pm 3.60	< 0.001
癌旁 0.5cm	8.52 \pm 4.13	55.65 \pm 14.24	98.18 \pm 38.50	160.29 \pm 40.50	8.45 \pm 2.15	< 0.002
癌旁 1.0cm	4.53 \pm 5.37	29.1 \pm 7.35	38.50 \pm 14.47	69.43 \pm 17.49	3.67 \pm 1.31	> 0.20
癌旁 1.5cm	4.4 \pm 2.37	28.47 \pm 6.75	35.83 \pm 12.30	63.2 \pm 12.70	3.59 \pm 0.89	> 0.20

1)全组检验, $F = 15.19, P < 0.001$; 2)各组与正常粘膜组比较

2.6 随诊情况

经 6~ 18个月的随诊,切缘不足 1.0cm 及未贯穿切除口颊的 5例全部局部复发,而在颊粘膜癌肉眼边界外 1.0~ 1.5cm 处贯穿切除口颊组织的 15例,仅 2例局部复发。

3 讨 论

颊粘膜癌是常见的口腔癌之一,占口腔癌的 9.9%~ 20.83%,其中鳞状细胞癌占多数,为 86%~ 90%^[5,6]。颊粘膜鳞癌的治疗以手术切除为主,但疗效不甚理想,年生存率为 38%~ 50%^[2,5],治疗失败的主要原因是局部复发,占肿瘤死亡的 61.76%~ 83.00%,提示我们应重视颊粘膜癌手术切除的广度和深度。

本组病例中,手术切缘距肉眼癌灶的长度为 0.5~ 2.0cm,在切缘长度小于 1.0cm 的 2例病人中,在手术切缘处的粘膜下组织中见到残留的癌细胞。在 HE 切片上进行观察发现,颊粘膜鳞癌向粘膜下组织的浸润距离较远,特别是溃疡型颊粘膜鳞癌,最远可达 9.99mm。在 3例切片上还观察到癌旁粘膜上皮不典型增生的“跳跃现象”^[7],距癌灶肉眼边界的长度可达 9.45mm,测量其 Ag-NO_Rs 颗粒数量远远大于正常口颊粘膜,是否提示颊粘膜鳞癌的发生有时是多中心、多原发的,并与颊粘膜白斑有关,有待进一步研究。以上结果提示:颊粘膜鳞癌手术时安全切除的宽度,应包括粘膜下癌浸润灶及癌旁粘膜不典型增生灶,从本组资料看,至少不应小于 1.0cm。

Ag-NO_Rs 与细胞核的核仁形成有关,在肿瘤学研究中,Ag-NO_Rs 的含量反映了肿瘤细胞增生的活跃程度,对良恶性肿瘤的鉴别诊断,尤其是癌前病变的诊断方面具有一定价值^[4]。本组资料表明:正常颊粘膜与颊粘膜癌及癌旁 0.5cm、1.0cm 处细胞的 Ag-NO_Rs 颗粒数量有显著差异 ($P < 0.001$ ~ $P <$

0.02),而癌旁 1.5cm 处细胞的 Ag-NO_Rs 颗粒数量已接近正常粘膜水平 ($P > 0.20$),提示我们可将 1.5cm 做为颊粘膜鳞癌手术切缘的宽度。术前化疗能缩小肿瘤的体积和提高肿瘤的分化能力^[8],本组综合治疗的 10例病人,完全缓解 2例,部分缓解 5例,化疗后癌旁 1.0cm 处细胞的 Ag-NO_Rs 颗粒数量已接近正常粘膜水平 ($P > 0.20$),提示术前有效的诱导化疗有助于提高颊粘膜癌手术切缘的安全性。

口颊厚度从后向前移行,愈近口角愈薄,一般在 0.5~ 2.0cm 之间。本组 20例病人,颊粘膜癌的厚度为 5.00~ 10.00mm,基底浸润深度为 0.31~ 2.32mm,平均 (1.45 \pm 0.46)mm。5例肿瘤局部切除加植皮术的病人,在术后 6~ 18个月全部局部复发(其中 2例切缘的广度亦不足),而行口颊洞穿性切除加皮瓣修复的 15例病人,仅 2例局部复发,说明足够的切除深度亦是防止复发的关键。对中晚期颊粘膜鳞癌患者,仅切除颊粘膜肿物,常常会造成切除深度不足,而行口颊洞穿性切除,又是患者和临床医生有所顾忌的事。近来,我们采用双皮岛游离皮瓣修复口颊部洞穿性缺损,安全可行,在很大程度上能保证和恢复患者的功能和外观^[9,10]。

颊粘膜鳞癌术后复发,与众多因素有关,本文仅从手术切除范围方面进行了初步探索,由于例数有限,对不同部位的颊粘膜癌,特别是颊粘膜后部肿瘤易于向颞后间隙、颞下间隙扩展,如何确定手术切除范围,尚需进一步研究。

(承蒙严瑞琪教授,阎华庆教授悉心指导,病理科吴秋良主任,侯景辉技师,西安热工研究所李耀君工程师大力协助,在此一并致以衷心的感谢)

参 考 文 献

- 1 Urist M M, O'Brien C J, Soong S J, et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. *Am J Surg*, 1987, 154(10): 411

- 2 宋伯铮,邱蔚六,刘世勋,等. 颊粘膜鳞癌的预后因素分析. 中华口腔医学杂志, 1991, 26(2): 93
- 3 Ravasz L A, Slootweg P J, Hordijk G J, *et al.* The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg.* 1991, 19(7): 314
- 4 董敬朋,张亚历,丁彦青,等. 核仁形成区 AgNORs 染色法及其临床意义. 癌症, 1991, 10(5): 422
- 5 Cook J A, Jones A S, Phillips D E, *et al.* Implications of tumour in resection margins following surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol.* 1993, 18(1): 37
- 6 张陈平,邱蔚六. 175例口腔粘膜鳞癌的构成比分析. 肿瘤, 1991, 11(1): 1
- 7 高岩,刘鼎新,郑麟蕃. 口腔粘膜鳞状细胞癌旁粘膜的组织病理及细胞动力学研究. 现代口腔医学杂志, 1989, 3(4): 193
- 8 邱蔚六,林国础,何荣根,等. 辅助化疗在头颈部肿瘤综合治疗中的应用. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1991, 26(6): 337
- 9 Freedman A M, Hidalgo D A. Full-thickness cheek and lip reconstruction with the radial forearm free flap. *Am Plast Surg.* 1990, 25(4): 287
- 10 许光普,刘均耀,曾宗渊,等. 双皮岛游离皮瓣移植在头颈部肿瘤综合治疗中的应用. 中山医科大学学报, 1994, 29(1): 64

(1996-05-03收稿 1996-10-03修回)

CLINICAL AND PATHOLOGICAL STUDIES ON THE SAFETY OF SURGICAL MARGIN OF BUCCAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Xu Guangpu Zeng Zongyuan Zhang Huizhong Chen Fujin

(Department of Head and Neck, Pathology, Tumour Hospital,
Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510060)

Twenty patients suffered from squamous cell carcinoma (SCC) of the buccal mucosa were divided into surgical group and adjuvant chemotherapy plus surgical group. In every surgical specimen, rectangular tissue were cut radially from the macroscopic edge of the tumor to the surgical margin. The paraffin sections were stained with HE and a silver stain technique, nucleolar organizer region associated proteins (Ag-NORs). Ten specimens of normal buccal mucosa were collected as controls. The results were shown as follows: The length of the infiltration of tumor cells within mucosa and in submucosal tissue ranged from 0.33 to 2.57mm; and from 0.33 to 9.99mm, there was a statistical significance ($P < 0.001$); the adjuvant chemotherapy can weaken this infiltration. The depth of tumor cell infiltration ranged from 0.31 to 2.32mm. Among the sites of SCC of the buccal mucosa, 0.5cm beside the tumor and normal mucosa, the number and size of Ag-NORs particles were significantly different in statistics ($P < 0.001$), but no significant difference was present between the normal mucosa and the tissues outside 1.5cm in surgical group and 1.0cm in adjuvant chemotherapy plus surgical group from the macroscopic edge of the tumor. These results suggest that 1.5cm wide full-thickness cheek tissues around the tumor should be resected as a safe margin, the safe margin may reduce to 1.0cm if the adjuvant chemotherapy is effective.

Subject headings mouth mucosa/surgery; mouth mucosa/pathology; carcinoma, squamous cell/surgery; carcinoma, squamous cell/pathology