

下顎骨區唾液腺管癌—病例報告

施亦倫* 陳玉昆** 陳中和*

* 高雄醫學大學附設中和醫院 口腔顎面外科

** 高雄醫學大學附設中和醫院 口腔病理診斷科

摘要

唾液腺管癌為一罕見之唾液腺管的高度惡性腫瘤，腫瘤具侵犯性且預後很差。好發於腮腺區，次為頸下腺。若發源於小唾液腺，且為顎骨內之異位腺體實為罕見。本病例報導一位32歲男性，主訴左下顎後牙區感到不適約兩個月之久，臨床外觀及口內皆無明顯病灶或腫塊。環口X光片顯示左下第三大臼齒至下顎骨直支一約3×2公分、邊界明顯、單腔室放射線透過性影像，且初診後六個月，病灶持續性擴大。初步診斷為含齒囊腫，手術的施行方式為經口內作病灶切除及人工骨粉填補。術後病理報告證實為下顎骨唾液腺管癌，考量其極具侵犯性且邊緣殘留腫瘤組織，遂安排第二次手術，術式為從口外顎下切線，做下顎骨片段式切除，及淋巴切除術，並以骨板及人工關節頭重建，另加以顎間固定三週。術後傷口恢復良好，顎骨關係穩定無咬合異常的情況，但病患有輕度張口受限的問題。術後全身正子攝影檢查報告排除遠端轉移，或其他原發性病灶。本病例殊屬罕見，目前查詢文獻僅發表兩例，特提出報告及相關文獻回顧。

關鍵詞：唾液腺管癌。

前 言

唾液腺管癌(salivary duct carcinoma, SDC)是一種少見、高度惡性的上皮腫瘤。初次由Kleinsasser¹在1968年提出「唾液腺管癌」，用來描述組織學上類似乳腺管癌(breast ductal carcinoma)的唾液腺惡性腫瘤。此腫瘤之前歸類為腺癌(Adenocarcinoma)，並無特別分類，直至1991年WHO (World Health Organization)，才由唾液腺腫瘤裡特別定義出來²。回顧文獻，唾液腺管癌多好發於腮腺(約88%)，約8%生長於頸下腺，只有約4%發生於小唾液腺³。其中，發生於

小唾液腺之病灶，約36%發生於硬腭，28%發生於頰部或齒齦，12%於上顎，8%發生於舌頭。而目前文獻報告僅有兩例見於下顎骨之唾液腺管^{4,18}。流行病學統計，好發年齡高峰介於六十歲至七十歲，且男性發生率約高於女性三倍^{5,6}。臨床發現唾液腺管癌易侵犯顎部淋巴及遠端轉移，且再發性極高，僅有極低的存活率⁷。本報告提出一個發生在左側下顎骨區的高度唾液腺管癌病例，就病灶發生經過與處置做一報告，並且就相關文獻做綜合性探討，期能對此罕見疾病提供診斷及治療之參考。

病例報告

32歲男性病患，於民國98年05月13日至本科求診，主訴兩個月前開始感到左下頸後牙齦區不適。患者自述於一個月前至牙科診所求診，經拍攝根尖X光，發現左下第三大臼齒阻生，且根尖處伴隨放射線透射性病灶，故轉診至本科進一步檢查及治療。回顧病患之個人口腔習慣，並無抽菸、喝酒及嚼食檳榔的習慣。在過去病史方面，無任何內科方面之系統性重大疾病。臨床檢查左下頸後牙區黏膜完整，觸摸口內外感覺相同，下頸骨無擴張發現，鄰近牙齒亦無動搖度，病患下唇區及頰部沒有感覺異常或麻木。放射線檢查部分，環口X光片顯示左下水平智齒阻生，及一周界清晰、單腔室放射線透過性影像約3×2公分大小，範圍包圍左下第三大臼齒遠心處根尖、齒頸部，至下頸骨支（延伸約2/3高度）。第三大臼齒根尖無吸收，左下齒槽神經血管束(inferior alveolar neurovascular bundles)位置亦無變化。初步臆斷為含齒囊腫(dentigerous cyst)，建議手術處置。然而，病患因於大陸工作，多次更改開刀時間。民國98年11月04日回診排定開刀，據病患自述，半年期間病況並無惡化或改善，亦無其他徵象。

術前環口X光片追蹤顯示(圖一)，此單腔室放射線透過性病灶範圍增加，約3×4公分，由近下頸骨邊緣一公分延伸至乙狀切跡(sigmoid notch)下方處，造成下頸上行支前緣及骨角區皮質骨變薄。患者在民國98年11月27日於全身麻醉下接受手術，術中拔除左下第三大臼齒，發現該腫瘤附著於該齒遠心根尖，針頭抽吸並無液體發現，為一實心腫瘤(見圖二)。手術將周邊組織剝離，同牙齒一併移除(見圖三)，保留下齒槽神經，傷口處骨頭空腔置放人工骨粉(FDBA 5 cc)。組織病理學觀察(圖四)，發現腫瘤切片呈現管道內唾液腺管道樣上皮增生(proliferation of salivary duct-type epithelium)，增生的結構以實心(solid pattern)或篩狀型態

(cibriform pattern)聚集為腫瘤細胞巢，且多處伴隨粉刺性壞死(comedonecrosis)、中央壞死(central necrosis)、透明化(hyalinization)(圖五)。腫瘤細胞巢包含兩種型態，一細胞型態為濃染的染色質、明顯的核仁；另一形態為多型性的細胞核，伴隨濃染的染色質及呈鹹性，兩者皆表現細胞核多形性及旺盛的有絲分裂(圖六)。在免疫組織化學染色下，部份腫瘤細胞巢(tumor nests)則有散布的細胞對smooth muscle actin (SMA)呈現陽性反應，另PAS(+)、PAS+D(+)。所有腫瘤細胞對Vimentin及Keratin染色均呈陽性反應(圖七及圖八)，S-100，EMA，Mucicarmine染色為陰性反應。腫瘤的顯微組織型態符合高度唾液腺管癌的特徵，病理報告的診斷為「左下頸骨區的高度唾液腺管癌」，且切除邊界尚有殘存腫瘤細胞，亦有骨頭侵犯(bone invasion)，但並無發現血管侵犯(blood vessel invasion)及神經旁侵犯(perineural invasion)。

鑑於以上報告，遂安排患者接受電腦斷層掃描檢查(圖九)，發現一無定型(amorphus)稍低密度病灶占據左下頸骨區，並由下頸上行支內側破孔穿出，延伸至至翼頸間隙，左下頸部區域並無腫大或顯影之淋巴結。患者於民國98年12月11日於全身麻醉之下，接受進一步惡性腫瘤廣泛性切除術及淋巴切除。首先移除表淺淋巴及頸下淋巴，術中送冷凍切片報告為陰性無轉移。之後沿著翼咬肌懸吊帶(pterygomasseteric sling)下方切斷懸吊帶，將皮瓣夾帶著骨膜沿著骨表面做剝離，舌側則是骨膜上方作剝離，將髁突下區(subcondyle area)、骨角區及臼齒骨體區暴露出來，此時發現骨角區舌側有約1.5公分大小破洞與口內相通，隨後拔除左下第二大臼齒，由其前緣進行下頸骨區段式截骨術(segmental mandibulectomy)，一併移除下頸髁突及喙狀突(coronoid process)，且於骨角區舌側破洞區作廣泛性切除，安全邊界約1.5至2.0公分(圖十)。術中送冷凍切片(含內翼肌及臼齒後區)，報告呈陰性。重建部份，使

用重建骨板及人工關節，並將剩餘牙齒以牙弓槓(arch bar)做頸間固定以維持咬合關係。口內破洞則以一級縫合，然後將懸吊帶縫合，分層將皮瓣做一級縫合，切線下方放置penrose引流管。術後傷口平順，無明顯併發症，並於民國98年12月11日接受術後環口X光片(圖十一)及全身性正子攝影檢查，報告排除遠端轉移，或其他原發性病灶。病患於一周後出院，並於三周後移除頸間固定及牙弓槓。術後病理報告證實為左下頸骨區的高度唾液腺管道癌，邊緣不含腫瘤細胞，且無血管或神經旁侵犯。患者術後恢復良好，於6個月系統性檢查，並無發現腫瘤復發或轉移，目前於門診持續追蹤。

討 論

口腔內唾液腺管癌為一罕見之惡性腫瘤，約佔所有唾液腺惡性腫瘤的10%¹⁰，小唾液腺之惡性腫瘤2%⁸，且以具有高度侵犯性與預後非常差為其特徵，其原因包含腫瘤邊界高浸潤性、淋巴及周邊組織侵犯。根據文獻報導，59%至83%的唾液腺管癌患者會有淋巴結轉移，33%至60%會有遠端轉移，最常見為肺轉移，次為肝轉移、骨轉移。大部份的病患5年內死亡，死亡率達60%至75%，惡性度極高^{9,6,13}。其神經旁侵犯病例數約占60%，大約有三分之二病例有血管系統侵犯¹¹。但另有研究指出，此疾病之預後和淋巴轉移、血管或神經旁侵犯不一定相關^{4,13}。影像檢查方面，電腦斷層可顯示骨溶解性病灶、頸部淋巴轉移¹⁵，且易觀察皮質骨之完整性及是否已穿孔侵犯至鄰近軟組織。亦可安排環口X光片作初步的診察。因其有可能為它處轉移至口腔區病灶，故建議病患接受進一步全身性正子攝影檢查，排除此可能性。鑑別診斷包含其他惡性唾液腺腫瘤，如黏液表皮樣癌(mucoepidermoid carcinoma)、惡性瘤細胞瘤(oncocytic carcinoma)、乳頭狀腺癌(mucous-producing papillary adenocarcinoma)，或由它處轉移之癌症，如女性之乳腺癌，男性之前列腺

癌^{12,14}。

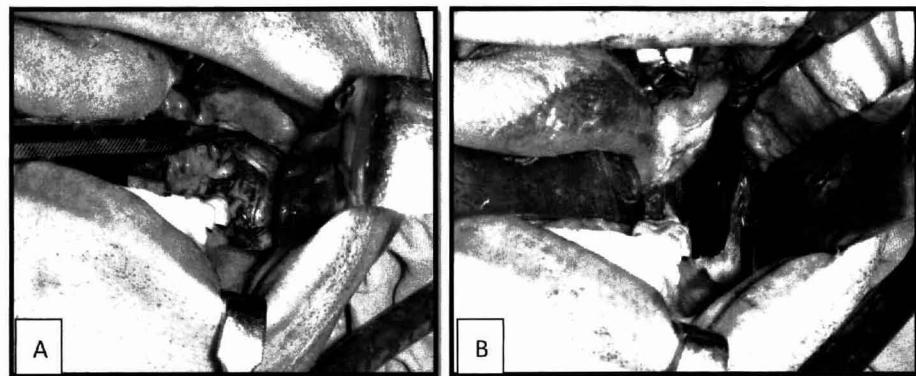
唾液腺管癌組織學上的特徵，呈現浸潤及類似於乳房腫瘤的乳腺管癌(*in situ* and infiltrating high-grade breast ductal carcinoma)或乳腺管道內癌(high grade intraductal carcinoma of the breast)。顯微鏡觀察，其腫瘤為圓形結構，內呈篩狀(cribriform)、實心(solid)、乳突狀(papillary)、或囊腫狀(cystic)結構，這類管道病灶常會伴隨粉刺性壞死，且可能進行類似乳腺管癌的鈣化過程。癌細胞通常傾向高度分化，特徵為增大的多形性細胞核(pleomorphic nuclei)、明顯核仁(prominent nucleoli)、為數甚多的細胞分裂像(mitoses)、染色質(coarse chromatin)。近年來，唾液腺管癌在組織學上的變異性逐漸被發表，包含常見背景呈現多形性腺瘤(pleomorphic adenoma)特徵。部分則是與惡性梭型細胞(spindle cell)或不同比率的多形性生長有關，亦有少數案例呈現肉瘤樣性變異(sarcomatoid variant)。鑑於此多樣性，或純粹為管道內增生(intraductal variant)，建議將病灶整體移除送檢，進而確定其診斷¹²。

免疫化學染色部分，唾液腺管癌對上皮細胞膜抗原(epithelial membrane antigen)及細胞角質蛋白Cytokeratin多呈現陽性反應。肌上皮標記(myoepithelial markers)多呈現陰性，但對於少數腺管病灶的周邊肌上皮層則會呈現增強的成像。S100 Protein染色可能為陽性或陰性反應，對於此腫瘤而言，並非典型的判斷特徵。estrogen及progesterone receptor通常呈陰性，大約85%至95%的病例則是對androgen receptor呈陽性反應¹³。三分之二的病例，對於HER-2/neu呈現陽性。本病例於蘇木紫-伊紅(Hematoxylin-Eosin stain)染色下，發現較為典型之唾液腺管癌特徵，如管道內唾液腺管樣上皮以實心或篩狀型態增生，伴隨粉刺性壞死、中央壞死、透明化。腫瘤細胞巢表現細胞核多形性及旺盛的有絲分裂。

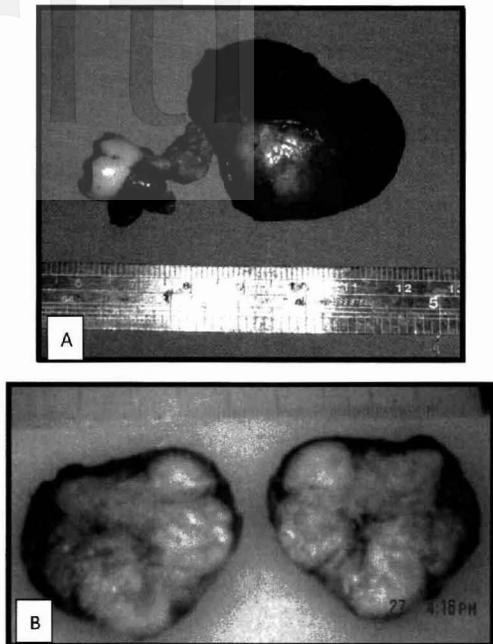
鑑於唾液腺管癌為高度惡性腫瘤，具有易復發、易轉移、高致死率之特性，治療建議較



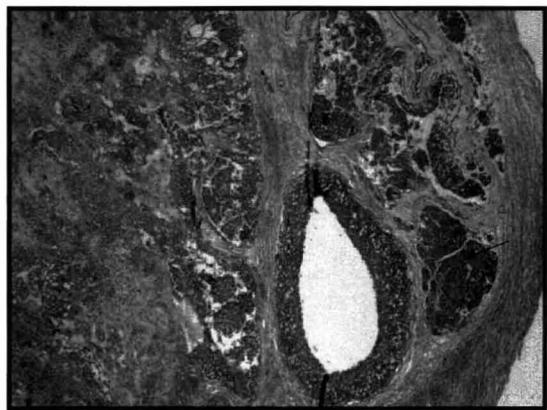
圖一 術前(民國九十八年十一月十八日)環口X光片顯示單腔室放射透性的病灶範圍增加，約3x4公分，由近下頸骨邊緣一公分延伸至乙狀切跡(sigmoid notch)下方處，下齒槽神經位置不變，但上緣邊界已模糊不清。



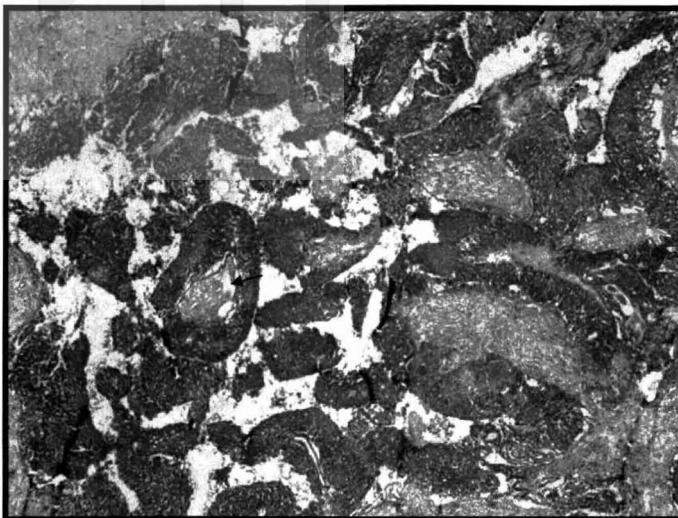
圖二 第一次手術(民國九十八年十一月二十七日)，(A)皮瓣翻開，於下頸骨上行枝發現一包覆良好(well-capsule)之實心腫瘤。(B)手術移除後，於近頰側處發現下齒槽神經，且舌側骨板有破孔情形。



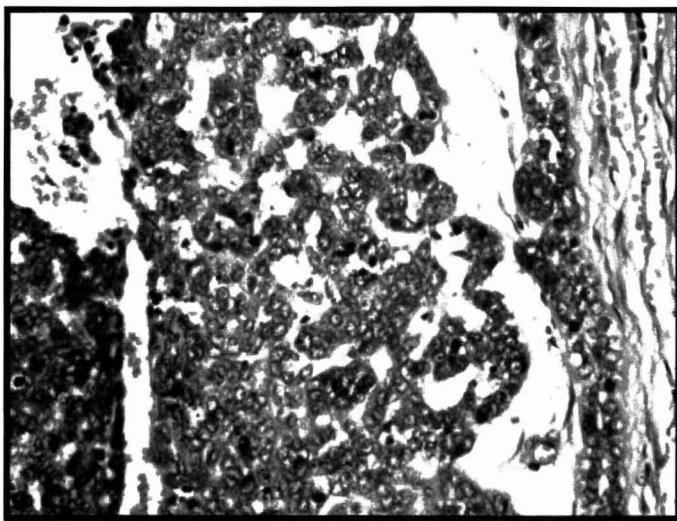
圖三 (A)病灶，黏著於第三大臼齒遠心根尖，呈包覆良好實心腫瘤，移除時並無破裂情形。(B)病灶剖開。



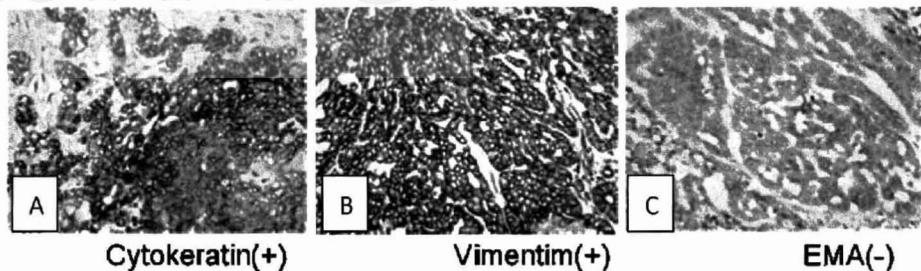
圖四 (Hematoxylin-eosin stain, original magnification $\times 40$)腫瘤切片呈現管道內唾液腺管道樣上皮增生，增生的結構以實心型態及篩狀型態聚集為腫瘤細胞巢(黑色箭頭處為腫瘤處)。



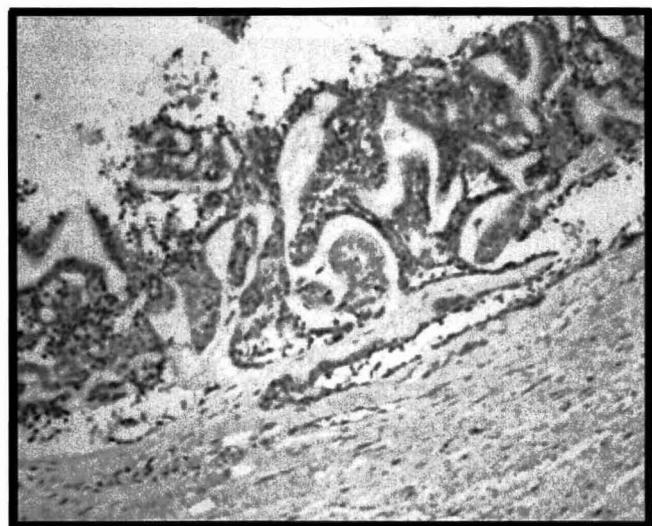
圖五 (Hematoxylin-eosin stain, original magnification $\times 100$)腫瘤呈乳突狀(Papillary)增生，且伴隨粉刺性壞死(comedonecrosis) (黑色箭頭)、中央壞死(Central necrosis)、透明化(Hyalinization)。



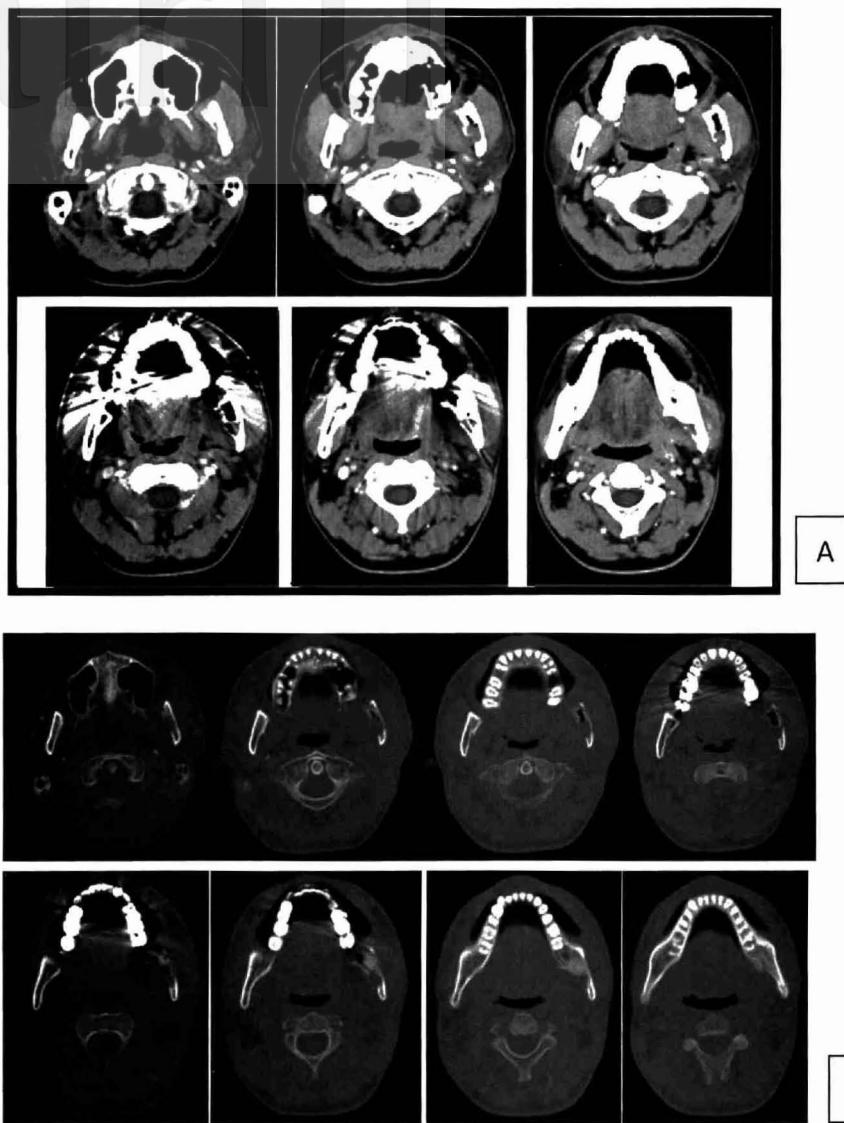
圖六 (Hematoxylin-eosin stain, original magnification $\times 200$)腫瘤細胞呈濃染的染色質，並發現不正常之細胞核多形性及旺盛的有絲分裂。



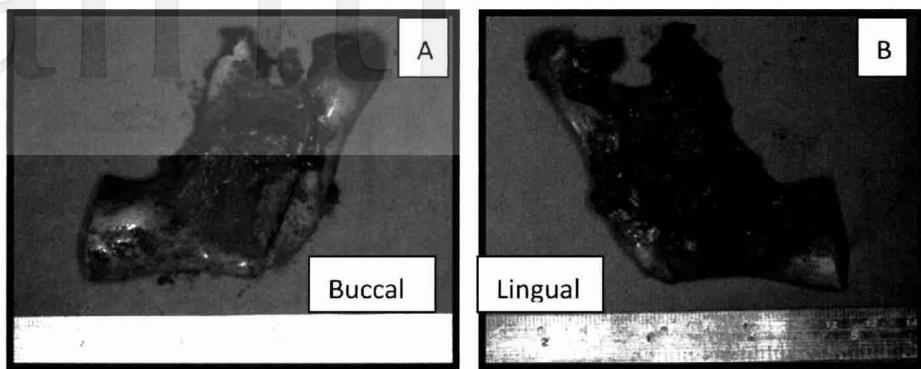
圖七 (A)管狀結構以Keratin antibody染色，呈陽性。(B)及(C) Vimentin呈陽性，EMA染色呈陰性反應。



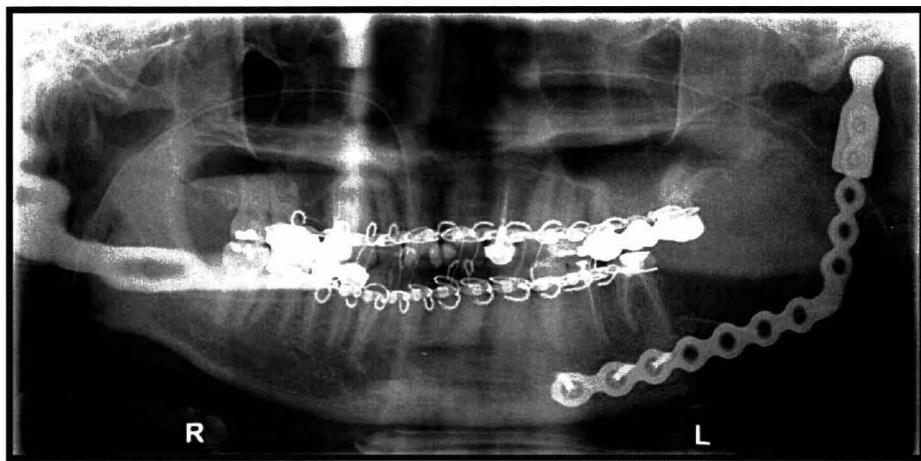
圖八 Progesterone receptor (PR)染色呈陰性，但於200x倍率下可見Roman bridge，此為唾液腺管道癌組織病理學上重要特徵。



圖九 (A)電腦斷層顯示一位於左下頸骨區稍低密度病灶，並由下頸直枝內側破孔穿出，延伸至翼頸間隙，但軟組織侵犯邊界不清楚。頸部淋巴處則無明顯腫大。(B)電腦斷層(Bone window)，顯示左下頸骨舌側骨板破裂。



圖十 手術取出之病灶(A)頰側觀：原先預保留顎頸關節頭，但切除時，發現骨侵犯範圍甚大，考量其安全距離，故由左下第二大臼齒後顎骨全切除。(B)舌側觀：舌側骨板破裂穿孔，連周邊軟組織，以安全範圍1.5公分廣泛性切除。



圖十一 術後環口X光檢查。第二次手術(民國九十八年十二月十一日)，顎下切線翻開，由口外施行廣泛性切除及顎骨切開(Segmental resection)，並以人工關節及金屬板重建。可見金屬板重建，及人工關節，並施行上下顎間固定。

表一 過去文獻報告之唾液腺管道癌病例

Year	Author	Age	Gender	Site	Treatment	Outcome
1999	H. Suzuki, K. Hashimoto	56	Male	Right mandible (2 nd and 3 rd molar)	Wide excision	DFS, 6 yrs
2007	Yoshinao Kikuchi	62	male	Right mandible	Hemimandibulectomy with radical neck dissection. + RT+ C/T	Distant meta, 14 months Alive, 59 months.

DFS: disease-free-survival.

RT: Radiotherapy.

C/T: Chemotherapy.

為積極性處置，包含腫瘤廣泛性切除，及合併頸部淋巴廓清術。放射線治療尚未被證實能改善存活率，但可建議用於腫瘤局部控制(locoregional control)。對於較晚期，或因全身系統性疾病而不適宜開刀的病患，以及手術發現切除邊緣仍有殘留腫瘤組織、具神經旁侵犯等發現之情況，建議可安排放射線治療或合併化學性治療^{15,16}。

回顧文獻，唾液腺管癌好發於大唾液線區，尤以腮腺為最常見，通常病患會發現腺體外快速腫大的硬塊，且可能伴隨顏面神經麻痺之情形，而頸部易出現疑似轉移之腫塊。而生長於顎骨內之病變，占所有病例之0.29%~0.37%^{17,18}，成因仍不明。幾個判讀發生於顎骨內唾液腺病變的特徵包括：(1)放射線影像中證明具有骨溶解性的病灶(osteolytic lesion)；(2)臨床診察為完整之皮質骨；(3)口腔黏膜和病灶區並未相連；(4)組織學證實為唾液腺腫瘤病變；(5)排除它處轉移至顎骨病變。本病例經電腦斷層診察，證實為骨內病灶，且於舌側已有破孔侵犯至鄰近組織，全身性正子攝影亦排除為轉移病灶，實屬生長於顎骨內病灶，相當罕見，目前文獻報告全球僅兩例^{4,14}(表一)。患者術後追蹤六個月，並無復發情形，張口輕微受限，但顎關節功能亦趨正常。我們在此提供這罕見病例，期能作為日後相關病例之診斷及治療

的參考。

參考文獻

1. Kleinsasser O, Klein HJ, Hübner G. Salivary duct carcinoma: A group of salivary gland tumors analogous to mammary duct carcinoma. Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd 1968; 192: 100-5.
2. Seifert G, Sabin LH. Histological typing of salivary gland tumors: World Health Organization international histological classification of tumors. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1991. p10.
3. Barnes L, Rao U, Krause J, Contis L, Schwartz A, Scalamogna P. Salivary duct carcinoma. A clinicopathologic evaluation and DNA image analysis of 13 cases with review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 78: 64-73.
4. Kikuchi Y, Hirota M, Iwai T, et al. Salivary duct carcinoma in the mandible: a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 103: e41-e46.
5. Murrah VA, Batsakis JG. Salivary duct carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994;

- 103: 244-7.
6. Madrigal B, Garcia J, De Vicente JC. Salivary duct carcinoma: an unusual case of long-term evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 597-602.
7. Lewis JE, McKinney BC, Weiland LH, Ferreiro JA, Olsen KD. Salivary duct carcinoma. Clinicopathologic and immunohistochemical review of 26 cases. *Cancer* 1996; 77: 223-30.
8. Ellis GL, Auclair PL. Malignant epithelial tumors. In: Rosai J(ed). *Atlas of tumor pathology: tumors of salivary glands*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996: 324-33.
9. Murrah VA, Batsakis JG. Pathology consultation. Salivary duct carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 244-7.
10. Gnepp DR, Brandwein-Gensler MS, El-Nagger AK, Nagao T. Carcinoma ex pleomorphic adenoma. Barnes EL, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors*. Lyon, France: IARC Press; 2005: 242-3. World Health Organization Classification of Tumours; Vol 9.
11. Barnes L, Rao U, Krause J, Contis L, Schwartz A, Scalamogna P. Salivary duct carcinoma—Part 1: a clinicopathologic evaluation and DNA image analysis of 13 cases with review of the literature. *Oral Surg*
- Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 64-73.
12. McHugh JB, Visscher DW, Barnes EL. Update on selected salivary gland neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1763-74.
13. Moriki T, Ueta S, Takahashi T, Mitani M, Ichien M. Salivary duct carcinoma: cytologic characteristics and application of androgen receptor immunostaining for diagnosis. *Cancer Cytopathol* 2001; 93: 344-50.
14. Suzuki H, Hashimoto K. Salivary duct carcinoma in the mandible: report of a case with immunohistochemical studies. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37: 67-9.
15. Prat A, Parera M, Reyes V, et al. Successful treatment of pulmonary metastatic salivary ductal carcinoma with trastuzumab-based therapy. *Head Neck* 2008; 30: 680-3.
16. Terhaard CHJ. Postoperative and primary radiotherapy for salivary gland carcinomas: indications, techniques, and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (supplement 1): S52-S55.
17. Brookstone MS, Huvos AG. Central salivary gland tumors of the maxilla and mandible. A Clinicopathologic study of 11 cases with an analysis of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 229-36.
18. Fernando MM, Keyla PD, Odele C, Mario AL. Salivary gland tumors of the mandible. *Ann Diagn Pathol* 2000; 4: 347-53.

Salivary Duct Carcinoma in the Mandible—A Case Report

Yi-Lun Shih*, Yuk-Kwan Chen**, Chung-Ho Chen*

*Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Dentistry Chung-Ho Memorial Hospital,
Kaohsiung Medical University

**Division of Oral and Pathology, Department of Dentistry Chung-Ho Memorial Hospital,
Kaohsiung Medical University

Abstract

Salivary duct carcinoma (SDC) is a rare but high grade malignant neoplasm of the salivary glands with aggressive behavior and a high mortality rate. The tumor is most often located in the parotid glands, followed by the submandibular glands. It is less common in the minor salivary glands and this kind of tumor in the mandible is even rare. The origin of the tumor in this case study was either from the retromolar gland or ectopic minor salivary gland which had occurred erroneously in the mandible. We present a 32-year-old man who suffered from painful sensation over his left posterior teeth for a period of two months. On clinical examination, there were no obvious lesion or swelling mass. Panoramic radiography revealed a well circumscribed, unilocular radiolucency about 30×20 mm in size lesion over the left lower 3rd molar which extended to the ramus area. Six months later, the lesion had gotten progressively larger. The initial diagnosis was a dentigerous cyst. Surgical excision and artificial bone graft used for the bony defect were carried out. The post-operative histology report confirmed salivary duct carcinoma. Considering its potentially behavior and the possibility of residual tumor tissue, another operation was scheduled. Via extra-oral approach, we applied segmental resection and lymphadenectomy, and the mandibular defect was reconstructed with reconstruction plate and artificial joint. Three weeks post-op, the MMF was removed, and reveals that the wound had healed well and joint function was good without malocclusion. However, mild limitation of the mouth opening was found. The post-operative PET scan ruled out the possibility of a distant metastasis or other neoplasms. During follow-up of half a year, no recurrences were noted. Salivary duct carcinoma is very rare in the mandible, so we present this case for the purpose of further discussion.

Key words: salivary duct carcinoma.

Received: October 13, 2010

Accepted: November 21, 2010

Reprint requests to: Dr. Chung-Ho Chen, Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Dentistry, Chung-Ho Memorial Hospital, Kaohsiung Medical University