

人涎腺腺样囊性癌嗜神经侵袭超微结构研究

吴双江¹, 夏德林¹, 贾娟², 赖爽³

摘要 目的:通过观察人涎腺腺样囊性癌(ACC)嗜神经侵袭超微结构,探究ACC嗜神经侵袭过程与机制。**方法:**我院收治的人涎腺ACC患者20例,取其神经标本,通过显微镜观察分析ACC嗜神经侵袭超微结构。**结果:**20例神经标本结构存在差异,8例正常神经外观呈现亮白色,有明显光泽,弹性较好;5例癌变组织附近神经标本粗细正常,呈亮白色,有光泽,弹性程度适中;7例明显变粗的神经标本较粗,外膜完整,表面无肿瘤组织包绕,颜色为白色,无光泽,弹性较差。超微结构显示肿瘤细胞会沿神经纤维侵袭,吞噬正常神经细胞。**结论:**人涎腺ACC嗜神经侵袭是一个动态变化的过程,ACC可通过神经纤维对周围组织进行侵袭。**关键词** 腺样囊性癌;嗜神经侵袭;超微结构
中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.04.012

腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC),即圆柱瘤性腺癌,是泪腺恶性上皮肿瘤中发病率最高及对患者损伤程度最大的癌症之一^[1,2]。高发于40~60岁人群,女性患者为主,临床症状多为疼痛^[4-6]。嗜神经生长是ACC的特点之一,这一特点也导致了患者术后复发的风险上升^[7-9]。本研究对20例人涎腺ACC患者神经样本进行显微观察,对比分析不同神经状态,推测ACC侵袭神经的作用机制,降低人涎腺ACC患者术后复发的风险。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年2月至2016年11月我院收治的人涎腺ACC患者20例,男8例,女12例;年龄34~68岁,平均(52.2±2.4)岁;均经病理诊断为ACC。取其面部神经标本,其中包括正常神经8例,癌变组织附近神经5例,肉眼可见明显变粗的神经7例。纳入标准:符合《涎腺肿瘤的诊断与治疗指南》中ACC的确诊标准^[10]。排除标准:其他疾病或肿瘤患者,有心肺疾病或对手术不耐受者。所有患者对于本次试验全部知情并签署知情同意书。

1.2 方法

截取20例神经标本中有典型特点的位置,根据常规透射电镜样品制备标准流程进行试验操作,取神经标本大小为1 mm×1 mm×1 mm。5%戊二醛固定,常温固定4 h后4℃冰箱过夜;每20 min更换1次PBS冲洗,共4次。2%锇酸固定4 h后PBS清洗。乙醇梯度脱水后进行渗透包埋,70℃包埋聚合24 h,玻璃刀行超薄切片,染色,电镜观察。

首先对神经标本进行肉眼观察,观察标本颜色、光泽度和弹性程度。对比不同位置神经粗细是否相同,有无明显增粗,外膜周围是否有肿瘤组织包围。神经标本的超微结构观察主要看神经的解剖结构,对比神经纤维结构是否完整。观察细胞内各细胞器是否正常,基底膜是否可见,是否有嗜银

颗粒存在。

2 结果

2.1 标本观察

8例正常神经外观呈现亮白色,有明显光泽,弹性较好。5例癌变组织附近神经标本与正常神经无肉眼上的差别,粗细正常,呈亮白色,有光泽,弹性适中。7例明显变粗的神经标本疑有肿瘤细胞侵袭,与正常神经及癌变组织附近神经标本相比,明显增粗,但外膜尚完整,表面无肿瘤组织包绕,呈白色,无光泽,弹性较差。

2.2 超微结构观察

8例正常神经标本结构清晰明显,外膜完整,轴浆内有清晰的神经微丝微管和线粒体等细胞器。5例癌变组织附近神经标本的束膜外膜结构完整,未见癌细胞侵袭,髓鞘结构消失,镜下出现大量空泡样结构。间质中出现高电子密度的类圆形嗜银颗粒。7例肿瘤细胞侵袭神经结构不完整,可见癌细胞聚集,呈同心圆状向外周扩散侵袭,细胞排列成圆形或不规则形状细胞团,呈筛状结构,其中包括大小不等的囊性腔隙,内有粘液样物质,腔内含有基板和胶原纤维等物质。肿瘤细胞细胞核明显增大,微管微丝数量骤增,线粒体形态发生异常变化,见图1。

3 讨论

ACC是由Billroth首次报道提出,又称为圆柱瘤^[11],好发于涎腺,占整个涎腺肿瘤的10%,在涎腺恶性肿瘤中所占比例高达1/4^[12,13]。人涎腺ACC早期出现肿块,无明显疼痛感,偶有患者出现间歇性疼痛。临床症状为眼球像内下方突起,结膜发生水肿,眼部及头面部区域疼痛感。晚期患者出现上眼睑下垂,影响正常视力。肿瘤会沿神经侵袭,因此还会造成患者侧舌知觉及运动功能障碍,颅底骨质破坏造成头部剧烈疼痛^[14]。由于ACC嗜神经侵袭,术后复发率高。观察人涎腺ACC侵袭神经特点,探究

作者单位

1. 西南医科大学附属口腔医院
四川 泸州 646000

2. 西南医科大学附属医院
四川 泸州 646000

3. 西南医科大学
四川 泸州 646000

基金项目

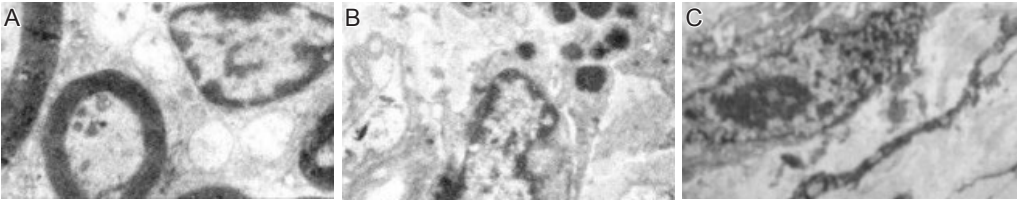
泸州市科技计划项目(No. 2014QN-095)

收稿日期

2017-12-21

通讯作者

夏德林
chenlich123@163.com



注：(A)正常神经；(B)癌变组织附近神经；(C)肿瘤细胞侵袭神经

图1 不同类型神经超微结构(透射电镜,×15 000)

ACC侵袭神经的机制,有助于针对侵袭的各影响因素做出对应的治疗。

本研究中,笔者观察到肿瘤细胞会沿神经侵袭,粘附在神经外膜上,破坏、损伤神经外膜及神经束膜进入神经纤维之中,利用伪足末端膨大的吸盘结构对神经纤维进行粘附,侵袭损伤神经纤维。肿瘤细胞还会在神经纤维附近形成小灶,构成筛状结构形成肿块。肿块的大小为1~3 cm,相对于其他类型肿瘤较小,圆形或结节状,表面光滑,边界不明显,与周围组织牵连,活动度较差。肿瘤细胞进入神经纤维后,会分散神经纤维,通过包裹小部分神经束对其进行吞噬,最终形成由脂褐素和脂肪滴等溶酶体构成的细胞残余体。肿瘤细胞沿神经生长侵袭,损伤正常神经纤维束,诱发神经症状;沿着血管生长侵袭,则导致血管弹性减小,引起血管收缩机能障碍,容易在手术中引起大量出血;沿血管、神经扩散到周围组则会损伤肺、肝、骨等组织,严重影响患者身体健康。

通过对超微结构的观察,笔者针对人涎腺ACC嗜神经侵袭的机制做如下分析:神经外膜和神经内膜之间存在神经束膜,主要由胶原纤维、神经束膜细胞及弹性纤维组成。由于弹性纤维数量较少,当肿瘤细胞入侵到神经纤维中间时可沿神经束膜蔓延。神经纤维的供血方式是血管贯穿外膜进入神经间隙,而肿瘤细胞对神经纤维的侵袭则会阻塞血管导致血供不足,从而引起临床反应。在电镜视野中能观察到数量很多的高电子密度的嗜银颗粒,推测这些区域可能为光镜下观察到的空腔结构,且这些嗜银颗粒分布范围广泛,在肿瘤病变区域远端神经也有分布,因此推测肿瘤细胞可沿着神经纤维侵袭至远端。观察到肿瘤病变区域神经标本明显变粗,推测是血供不足造成远端神经缺氧缺血,导致神经发生变性,出现肿胀的变化。肿瘤病变区域神经纤维仍然保持外膜的完整,肿瘤细胞分布位置局限在神经束膜间隙,但神经外膜内结构完全改变,全部神经纤维细胞均被肿瘤细胞吞噬消化,仅留有一些坏死的碎片组织和溶酶体等。

外科手术是目前治疗人涎腺ACC的主要方式。由于ACC细胞无包膜,且可沿神经侵袭,因此浸润范围往往大于手术过程中肉眼所见肿瘤范围,所以经常会在手术后出现复发的现象。为了降低术后肿瘤复发,患者需要配合放疗化疗^[15]。

本次研究大致了解了肿瘤细胞侵袭神经的过程,即ACC依据神经纤维为中心逐渐向近远端侵袭,侵袭范围局限在神经外

膜内,对于神经外膜没有明显损伤,但神经外膜内部神经结构完全丧失。该结果提示了肿瘤细胞嗜神经侵袭的特点,也解释了该类患者手术治疗后复发率高的原因。据此可进行更加深入地研究,抑制肿瘤细胞的侵袭,控制肿瘤的转移,提高患者治愈率。但由于肿瘤侵袭神经是一个动态过程,虽有一定的规律,但仍可能存在一定的局限性,因此仍然需要进一步的研究。

参考文献

[1] 朱奕,宋新貌,燕丽,等. 104例鼻腔鼻窦腺样囊性癌临床分析[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26: 268-275.

[2] 黄擎,韩楠男,刘胜文,等. 唾液腺腺样囊性癌颈淋巴结转移规律的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43: 1094-1098.

[3] 高晶,孔琳,管西寅,等. 质子碳离子治疗腺样囊性癌的近期疗效及不良反应[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2016, 36: 607-610.

[4] 姜虹,王新艳,鲜军舫. 3T DW-MRI鉴别鼻腔鼻窦腺样囊性癌与嗅神经母细胞瘤的价值[J]. 放射学实践, 2016, 31: 681-684.

[5] 曹君,凌志强,葛明华,等. 双特异性磷酸酶1在涎腺腺样囊性癌组织中的表达及意义[J]. 浙江医学, 2016, 38: 379-382.

[6] 王越,吴娟娟,刘昕,等. 正丁酸钠对涎腺腺样囊性癌细胞株ACC-2侵袭、迁移的影响及机制研究[J]. 重庆医学, 2016, 25: 332-335.

[7] 陈俊,李姬梅,李伟,等. 中期因子和微血管密度在涎腺腺样囊性癌组织中的表达[J]. 华西口腔医学杂志, 2016, 34: 189-193.

[8] 周晓清,马建军,徐晓楠,等. 5-氮杂-2'-脱氧胞苷对腺样囊性癌细胞RECK基因表达及细胞侵袭力的影响[J]. 实用口腔医学杂志, 2016, 32: 85-88.

[9] 贾志宇,郭涛,庄志征,等. Bcl-2家族蛋白在莱菔硫烷诱导人涎腺腺样囊性癌细胞系ACC-M凋亡中的作用[J]. 河北医科大学学报, 2016, 37: 161-165.

[10] 高子夜,刘晓波. 颊黏膜腺样囊性癌肝转移1例并文献复习[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30: 923-924.

[11] 陈占伟,孙杜斌,黄圣运,等. 涎腺腺样囊性癌中BNIP3蛋白的表达及临床意义分析[J]. 华西口腔医学杂志, 2016, 34: 404-407.

[12] Dong Q, Ding X, Chang B, et al. PRL-3 promotes migration and invasion and is associated with poor prognosis in salivary adenoid cystic carcinoma[J]. J Oral Pathol Med, 2016, 45: 111-118.

[13] Andreasen S, Bishop J, Hansen TVO, et al. Human Papillomavirus-related Carcinoma with Adenoid Cystic-like Features of the Sinonasal Tract: Clinical and Morphological Characterization of 6 New Cases[J]. Histopathology, 2016, 70: 880-888.

[14] Zhao L, Jiang L, Du P, et al. Expression of SKA1 and MMP-9 in primary salivary adenoid cystic carcinoma: Correlation with tumor progression and patient prognosis[J]. Acta Otolaryngol, 2016, 136: 575-579.

[15] Bell D, Bell A H, Bondaruk J, et al. Addendum to Bell et al's "In - depth characterization of the salivary adenoid cystic carcinoma transcriptome with emphasis on dominant cell type"[J]. Cancer, 2016, 122: 2278-2279.

(本文编辑:唐颖馨)