

Mucoepidermoid Carcinoma

A Comparison of Histologic Grading Systems and Relationship to MAML2 Rearrangement and Prognosis

卫美辰

2019.09.25

黏液表皮样癌（Mucoepidermoid carcinoma, MEC）

定义：MEC由黏液细胞、中间细胞、表皮样细胞组成，形成囊性、实性结构。

ICD-O：8430/3

儿童和年轻人最常见的涎腺恶性肿瘤，在10-20岁为发病高峰

多数MEC有t(11; 19)(q21; p13)易位，导致*CRTC1-MAML2*融合

组织形态：

明显的角化罕见

黏液细胞：黏液卡红、PAS可见胞浆内黏液

有多个形态学亚型被报道

黏液表皮样癌（Mucoepidermoid carcinoma, MEC）

透明细胞型MEC：大量透明细胞

嗜酸细胞型MEC：多角形/柱状嗜酸性细胞+散在黏液细胞+少许表皮样细胞

硬化型MEC：致密的硬化性间质

实性型MEC：表皮样细胞和中间型细胞，二者之间过渡

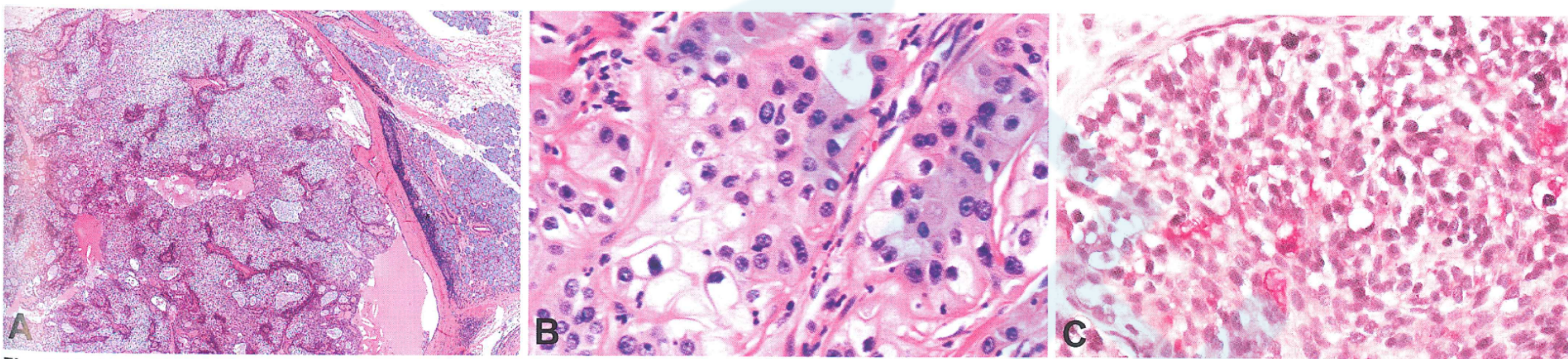


Fig. 7.01 Mucoepidermoid carcinoma. **A** Circumscribed tumour with dominant clear-cell composition. **B** Oncocytic variant. The finding of larger intermediate cells with clear cytoplasm guides this diagnosis to mucoepidermoid carcinoma; intracytoplasmic mucin is also present. **C** Intracytoplasmic mucin is a requisite finding.

黏液表皮样癌（Mucoepidermoid carcinoma, MEC）

表 5.1 黏液表皮样癌的组织学特点、分级的记分方式和评分方法

组织病理学特点	分值
囊性成分少于 20%	2
神经侵犯	2
坏死	3
4 个以上的核分裂/10 个高倍视野	3
退行发育（anaplasia）	4
肿瘤分级	分数
低度恶性	0~4
中度恶性	5~6
高度恶性	7 分以上

黏液表皮样癌（Mucoepidermoid carcinoma, MEC）

低级别MEC：囊性，富于黏液细胞，边界清楚

中级别MEC：较多实性结构，形态多样，可有黏液渗出，边界不清

高级别MEC：

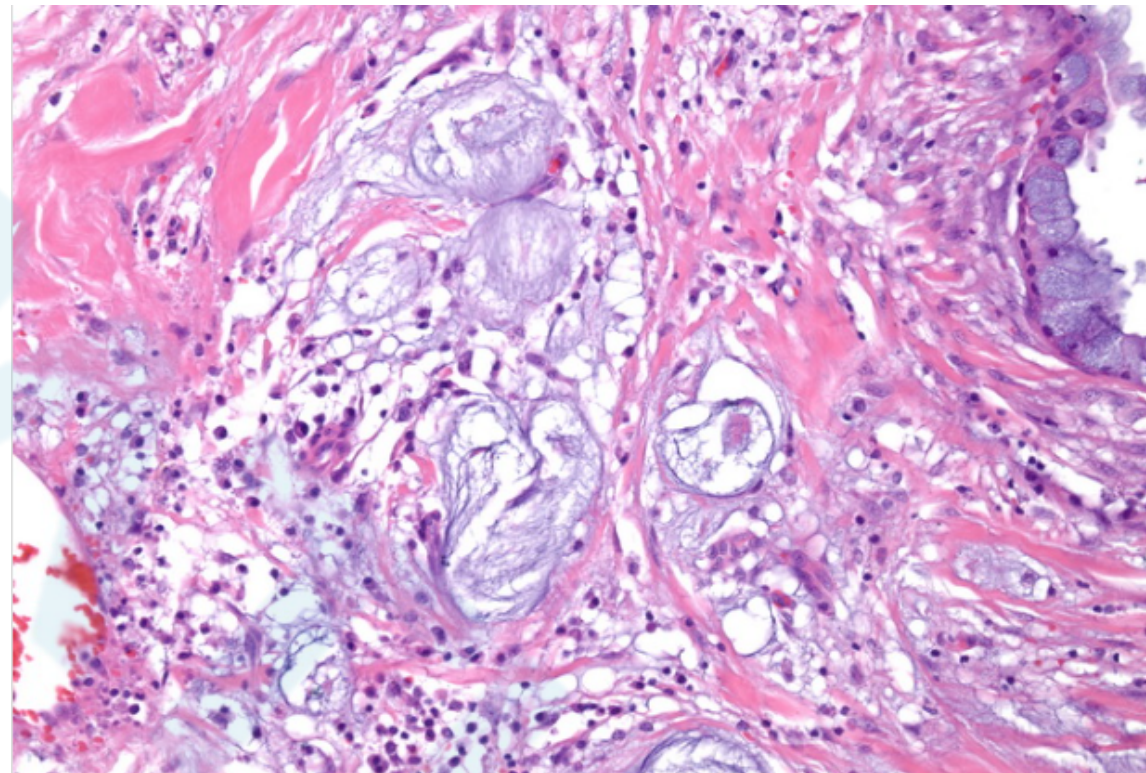
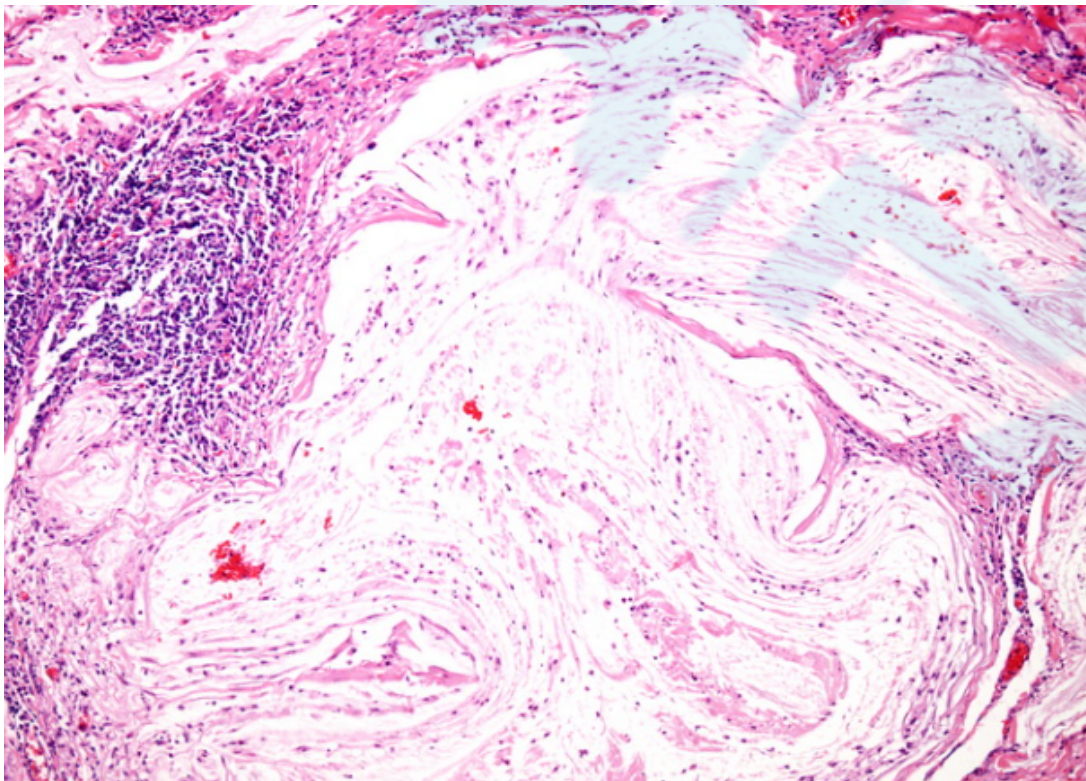
显示1个或多个以下特点——核间变、核分裂、坏死、神经、脉管、骨侵犯

至少局灶可见胞浆内黏液

典型病例有局灶低-中级别MEC

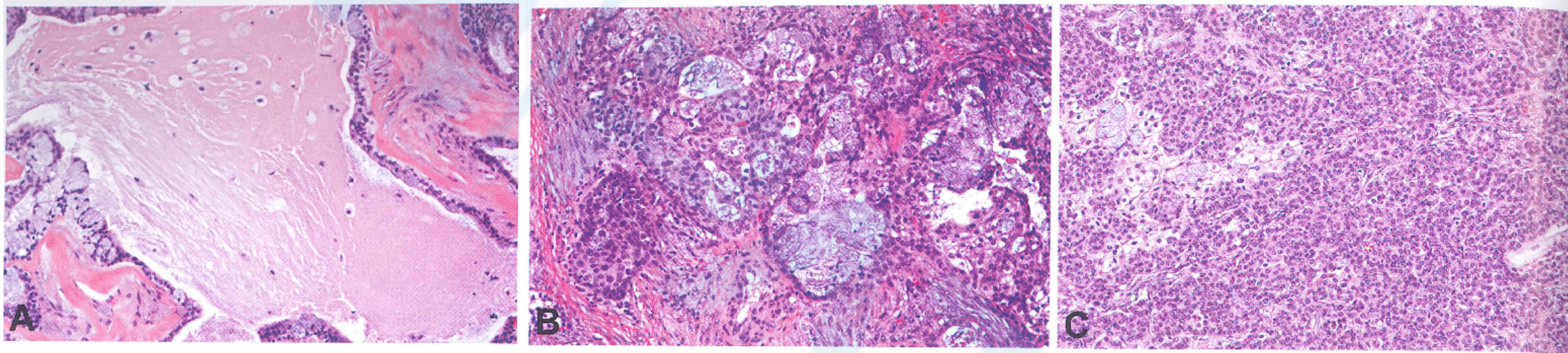
低-中级别MEC侵袭性低，常可完整切除达到治愈；低、中、高级别10年生存率分别为：90%，70%，25%

黏液表皮样癌（Mucoepidermoid carcinoma, MEC）



- 腮腺低级别MEC中黏液蛋白向间质中溢出所引起的炎症反应。
- **当发现腮腺黏液囊性病变时，必须排除分化良好的MEC可能性。**

黏液表皮样癌（Mucoepidermoid carcinoma, MEC）

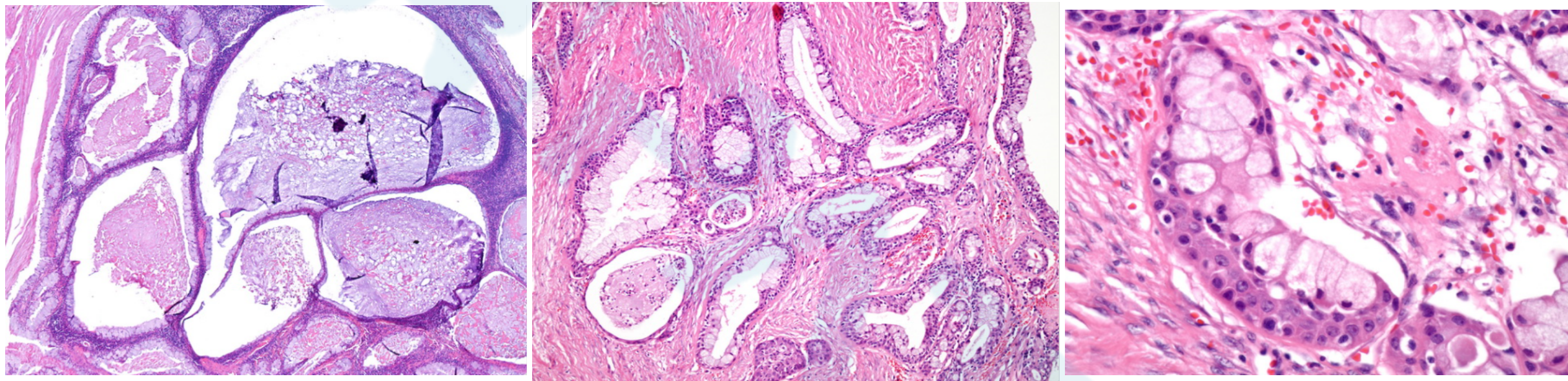


A，低级别MEC：囊管状区被覆黏液细胞

B，中级别MEC：黏液细胞、透明细胞、表皮样细胞形成实性细胞巢，伴有限的囊性结构

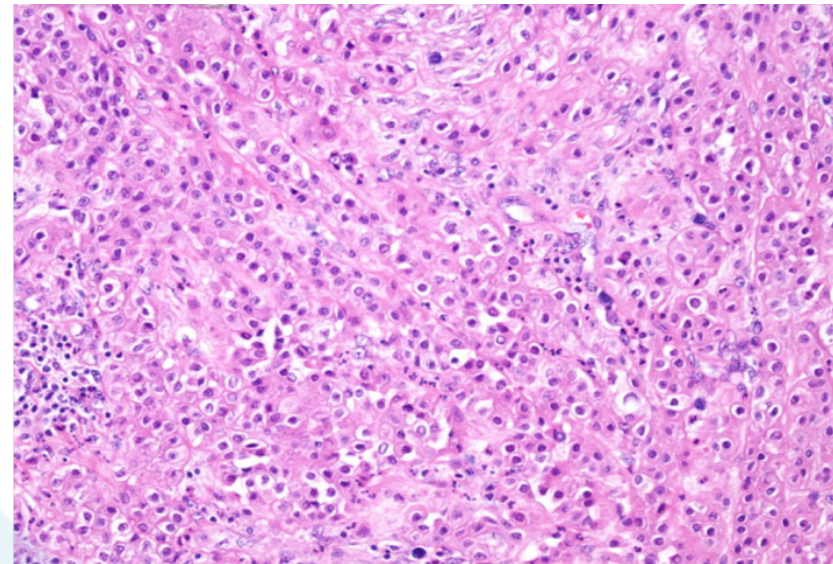
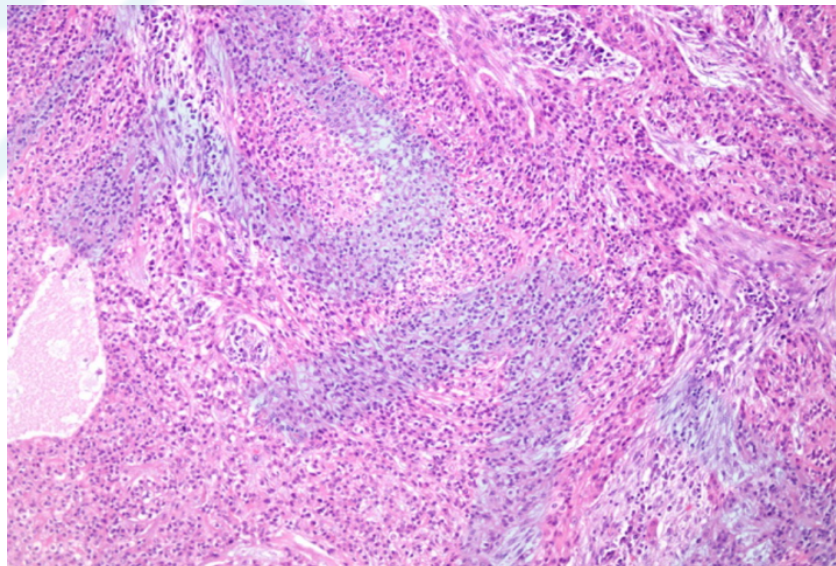
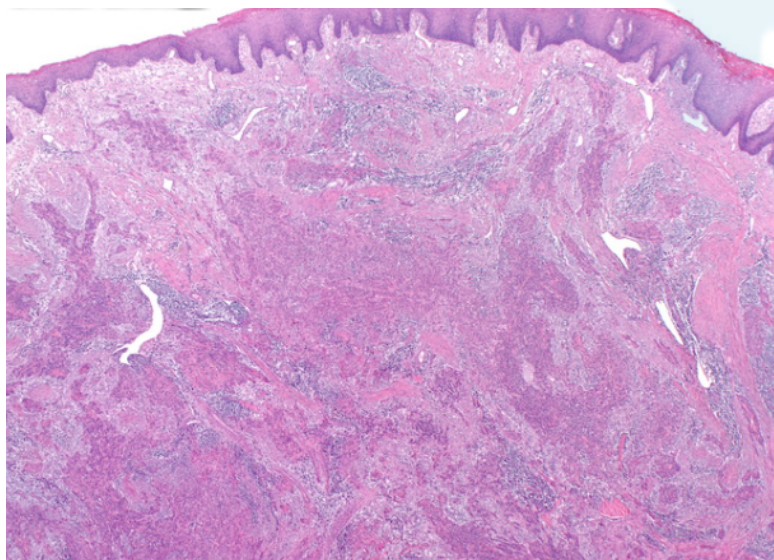
C，高级别MEC：分化差的肿瘤，伴局灶黏液细胞

低级别MEC



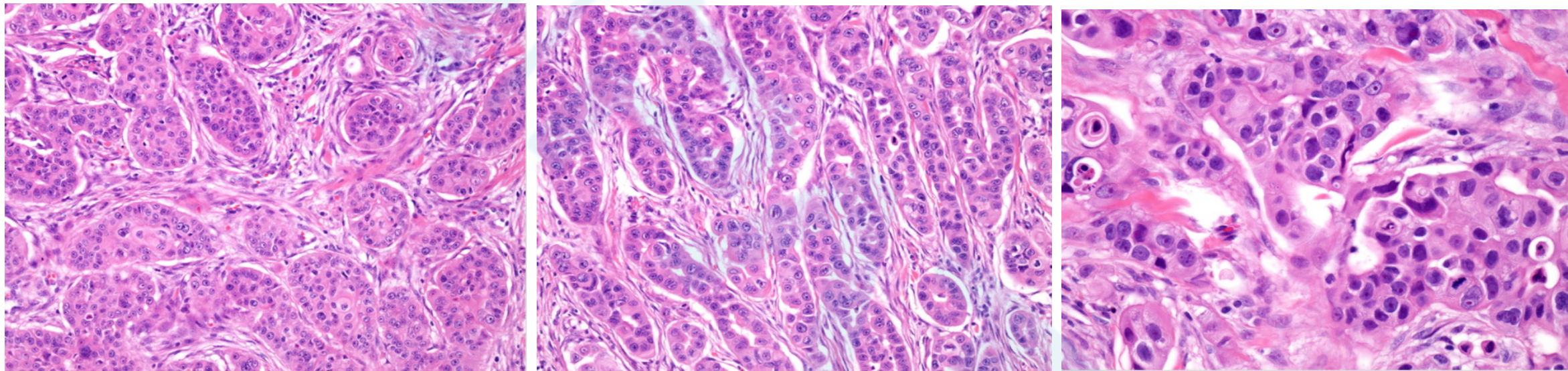
- 呈明显的囊性结构，周围排列着各种细胞，通常有一至三层，也可能是复杂的嵴状和乳头状结构。
- 内衬主要的细胞类型为黏液细胞。丰富的嗜碱性泡沫胞质和小的深染核，位于基底。无细胞异型性。
- 没有神经周围侵犯，有丝分裂罕见。

中级别MEC



- 实性，没有明显的囊性区域。主要由中间细胞与表皮样细胞混合排列成实性、岛状。中间细胞的大小和外观介于小的基底细胞和较大的表皮样细胞之间。仅有散在的黏液细胞。
- 核异型性和突出的核仁仅在局部可见。

高级别MEC



- 主要由异型的表皮样细胞和中间细胞形成巢状、岛状、簇状。无囊腔。核仁突出，有丝分裂活跃。
- 可能局部类似中分化的鳞状细胞癌；但广泛的角化、大而显著的角化珠和细胞间桥并不常见。可能只有个别细胞角化或形成小角化珠。
- 可见散在的黏蛋白阳性细胞。

研究背景

1. 目前MEC所有的评分系统（无论是定量的还是定性的）都有三个等级：低、中、高；难点在于分级的不一致性：同一肿瘤采用不同分级系统可能导致分级结果不同（Brandwein系统倾向于分级较高，AFIP系统倾向于分级较低）
2. 此外，对于组织学中级别癌的治疗并不简单
 - 低级别肿瘤通常需要完整的手术切除，高级别肿瘤则需要辅助放疗（不论是否化疗）。中级别癌的表现可能与低级别癌相似，可能仅考虑手术切除治疗
3. *CRTC1/3-MAML2*融合被认为与较低的组织学分级相关，预示着更好的预后。然而，这些结果并没有得到一致的重现，并且*MAML2*重排可能出现在高级别或高分期MEC中，且不一定与预后相关

TABLE 1. Comparison of Mucoepidermoid Carcinoma Histologic Grading Systems

	Modified Healey^{5,6}	AFIP^{7,8}	Brandwein⁹	Katabi¹⁰
Intracystic component	L: macro+micro cysts I: micro cysts+solid H: solid+/-micro cysts	2 (< 20%)	2 (< 25%)	L: predominantly cystic (> 80%) I: predominantly solid H: any (usually solid)
Perineural invasion	H: present	2	3	NA
Necrosis	NA	3	3	L: absent I: absent H: present
Mitosis	L: rare I: few H: many	3 (4/10 HPF)	3 (5/10 HPF)	L: 0-1/10 HPF I: 2-3/10 HPF H: 4+/10 HPF
Nuclear anaplasia/pleomorphism	L: absent/minimal I: slight/moderate H: considerable (including nucleoli)	4	2	L: no significant I: no significant H: any
Border/invasive front	L: broad/circumscribed I: uncircumscribed H: soft tissue/perineural/vascular invasion	NA	2 (small nests & islands)	L: well circumscribed I: well circumscribed or infiltrative H: any (usually infiltrative)
Lymphovascular invasion	H: present	NA	3	NA
Bony invasion	NA	NA	3	NA
Intermediate cells	L: rare I: more common H: predominant	NA	NA	NA
Stroma	L: extravasated mucin+fibrosis+CI I: fibrosis separating nests+CI H: desmoplasia, minimal CI	NA	NA	NA
Architecture	L: daughter cysts from larger I: large duct less conspicuous H: variable architecture/cell morphology	NA	NA	NA
Low		0-4	0	
Intermediate		5-6	2-3	
High		7-14	4+	

CI indicates chronic inflammation; H, high grade; I, intermediate grade; L, low grade; NA, not applicable.

材料和方法

- 1993-2018年间，外科诊断病理学数据库，原发性头颈部MEC病例，纳入大、小唾液腺原发性MECs切除标本。排除发生在头颈部以外(包括气管、肺和乳房)的MECs
- 组织学检查和分级
 - H&E切片由2名头颈部病理专家(N.A.C., M.L.)诊断
 - 每例都根据4种已发表的分级系统进行分级
 - 记录原病理报告的评分
 - 记录肿瘤在形态学上是否为MEC(由头颈部病理学家N.A.C.和M.L.测定)
- FISH检测MAML2重排（双色断裂探针）
 - 阳性判读：> 10%的肿瘤细胞显示橙色和绿色信号的间隔为2个信号宽度，或者绿色信号缺失
- 收集临床资料 and 统计分析

研究目的

- 黏液表皮样癌(MEC) 由于分级系统多变, *MAML2*重排的预后意义不确定, 其分类较为复杂。本研究的目的是确定MEC分级系统, 评估*MAML2*重排状态的预后意义。

结果

TABLE 2. Clinicopathologic Features of Mucoepidermoid Carcinoma Patients

	Morphologically MEC (n = 43)	Morphologically Not MEC (n = 10)
Specimen type		
Excision of primary or initial reexcision	40	5
Excision of recurrence	3	5
Clinical features		
Site, all		
Minor salivary gland	26	6
Major salivary gland	17	4
Average Age (y)		
Primary	52	58
Recurrent	31	61
Sex		
Female	29	5
Male	14	5
Treatment, primary cases		
Surgery only	32	3
Surgery+RT	3	2
Surgery+CRT	5	0
Recurrence, primary cases	4	2
Average follow-up (y), primary cases, nonrecurrent	4.0	1.6

53

- 在档案中共显示53例头颈部大小涎腺切除样本最初被诊断为MEC
- 原发45例，继发8例
- 最常见部位：小涎腺
- 平均年龄52.7 (range: 9 to 85)
- 女性多于男性（34：19）
- 10例原发患者接受辅助放疗，不论是否接受化疗

结果

TABLE 2. Clinicopathologic Features of Mucoepidermoid Carcinoma Patients

	Morphologically MEC (n = 43)	Morphologically Not MEC (n = 10)
Pathologic features		
Average size (cm), primary cases	1.8	1.6
Pathologic stage, primary cases	30 pT1-3, 8 pT4, 2 pTX	3 pT1, 1 pT4, 1 pTX
Margins involved, primary cases	14	2
Original grade, primary cases	3 HG, 10 IG, 27 LG	2 HG, 2 IG, 1 LG
Reviewed Brandwein grade, primary cases	9 HG, 17 IG, 14 LG	4 HG, 1 IG
Reviewed Brandwein grade, recurrence cases	2 HG, 1 LG	5 HG
MAML2 status		
Rearranged	37	0
Not-rearranged	3	6

CRT indicates chemoradiotherapy; F/U, follow-up; HG, high grade; IG, intermediate grade; LG, low grade; MEC, mucoepidermoid; RT, radiotherapy.

- 原发肿瘤平均大小1.8 cm(range: 0.3 to 6.8 cm)
- 原发肿瘤病理分期：
pT1：28例； pT2： 1例； pT3： 4例； pT4a： 9例； pTx： 3例
- 原发肿瘤手术切缘阴性29例，阳性16例
- 45例原发肿瘤的原先分级：
5例HG， 12例IG， 28例LG。

原发病例回顾和重新评分

	High Grade	Intermediate Grade	Low Grade	primary cases
Brandwein	13(29%)	18(40%)	14(31%)	45
Katabi	8(18%)	15(33%)	22(49%)	45
Healey	8(18%)	10(22%)	27(60%)	45
AFIP	7(16%)	2(4%)	36(80%)	45

- 40%（18/45）的原发性癌至少在一个系统中**达到中级别**
- 在腭部和下颌骨肿瘤中，导致从低级别升级至中级别最常见的组织学发现是实性生长(11, 61%)，其次是巢状和岛状生长(4, 22%) 及骨侵犯（3, 17%）
- 13例（29%）至少在一个系统中为HG
 - 以下组织学特征仅出现在这13例：间变(7, 54%)、坏死(6, 46%)、有丝分裂增多(5, 38%)，神经侵犯(4, 31%)，脉管侵犯(2, 15%)；
 - HG的13例中，出现巢状和岛状生长11例(85%)，实性生长11例(85%)，骨侵犯3例(23%)

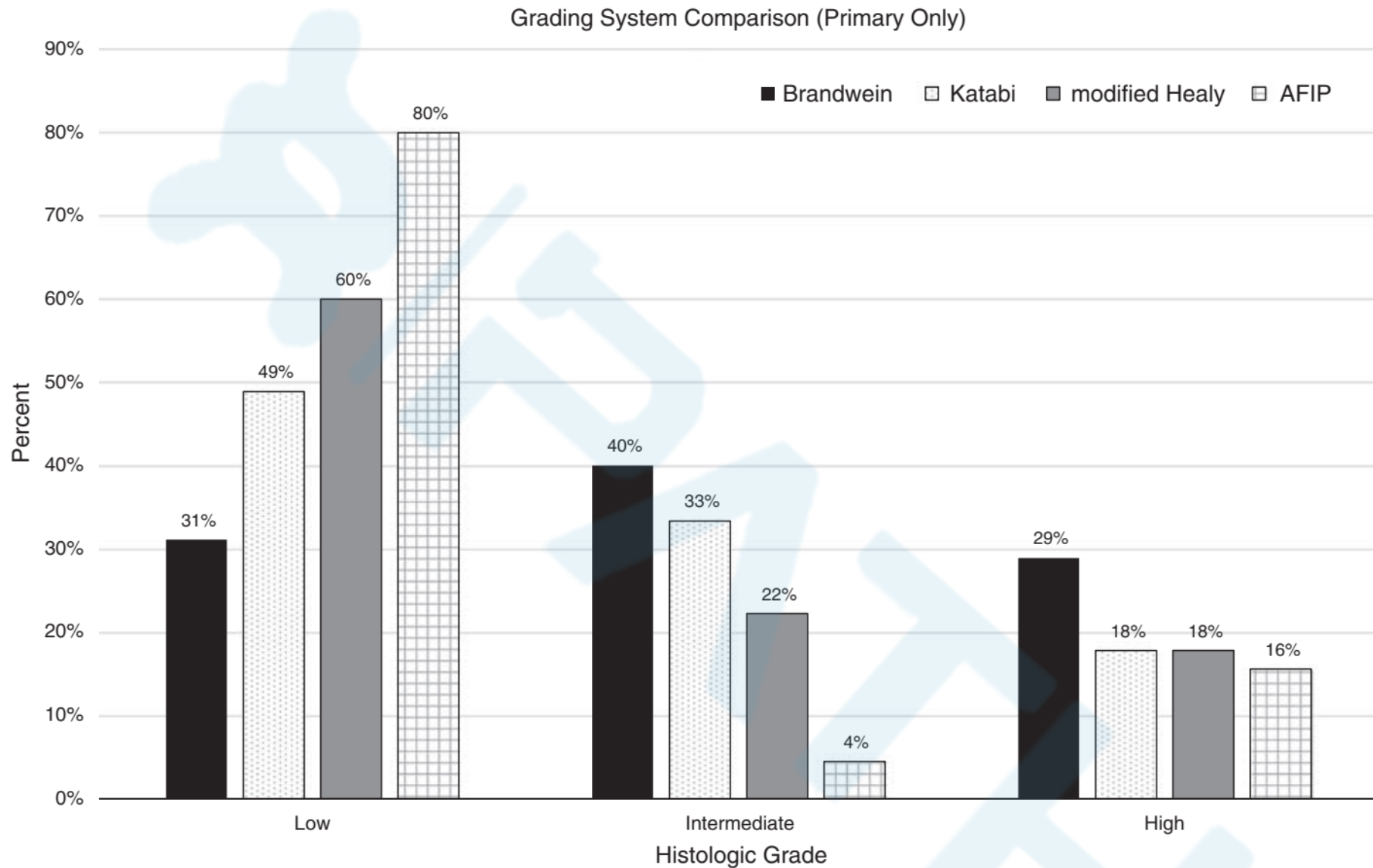


FIGURE 1. Four mucoepidermoid carcinoma (MEC) grading systems compared. Forty-five primary carcinomas (of which 40 were morphologically compatible with MEC on contemporary rereview) were graded according to 4 published grading systems. Brandwein assigned the highest rate of high grade (29%), while AFIP the highest rate of low grade (80%). The distribution was similar after eliminating the 5 non-MEC cases (Supplementary Figure 2, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/PAS/A757>).

复发病例回顾和重新评分

	High Grade	Intermediate Grade	Low Grade	recurrence cases
Brandwein	7(88%)	0	1(13%)	8
Katabi	5(63%)	2(25%)	1(13%)	8
Healey	5(63%)	2(25%)	1(13%)	8
AFIP	3(38%)	3(38%)	2(25%)	8

- 8例复发肿瘤，有3例原评分HG，3例IG，2例LG。经回顾分析，3例在4个系统中均为HG，1例在4个系统均为LG(原发于耳道)，另外4例在1~2个系统中为HG

所有病例回顾和重新评分

- 43/53例(81%)在形态学上符合MEC，其中原发40例，复发3例
- 10/53例(19%)在形态学上不符合MEC，其中原发5例，复发5例
- 25例(47%)在所有评分系统中得分相同(15例LG，10例HG)
- 其余28例(53%)在至少两个系统中得分不同

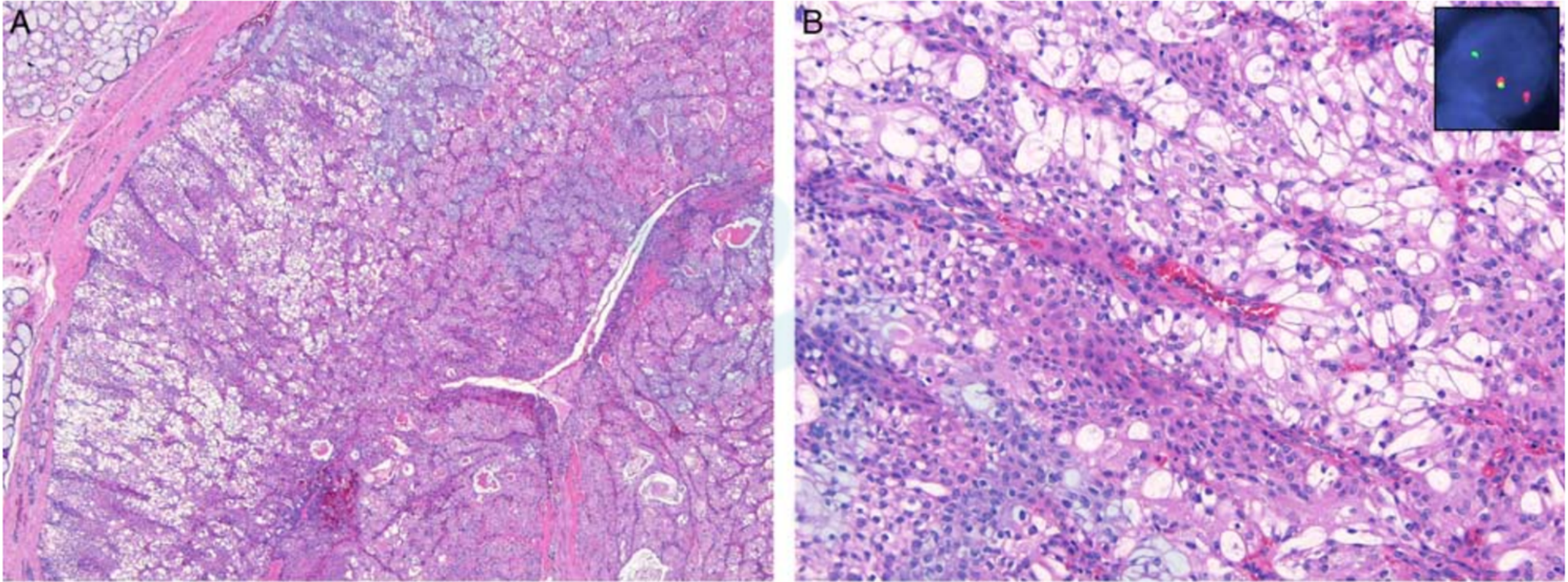
组织学检查结果

TABLE 3. Statistical Analyses of Mucoepidermoid Carcinoma Patients

A					
n=53 all		Brandwein LG-IG	Brandwein HG		
Morphologically non-MEC	1	9	90.0 %	Fisher's exact	p=0.0003
Morphologically MEC	32	11	25.6 %		
	97.0%	55.0%			
B					
n=45 primary		Brandwein LG-IG	Brandwein HG		
Morphologically non-MEC	1	4	80.0 %	Fisher's exact	p=0.0198
Morphologically MEC	31	9	22.5 %		
	96.9%	69.2%			
C					
n=42 primary		T1-T3	T4		
Morphologically non-MEC	3	1	25.0 %	Fisher's exact	p=0.6344
Morphologically MEC	30	8	21.1 %		
	90.9%	88.9%			

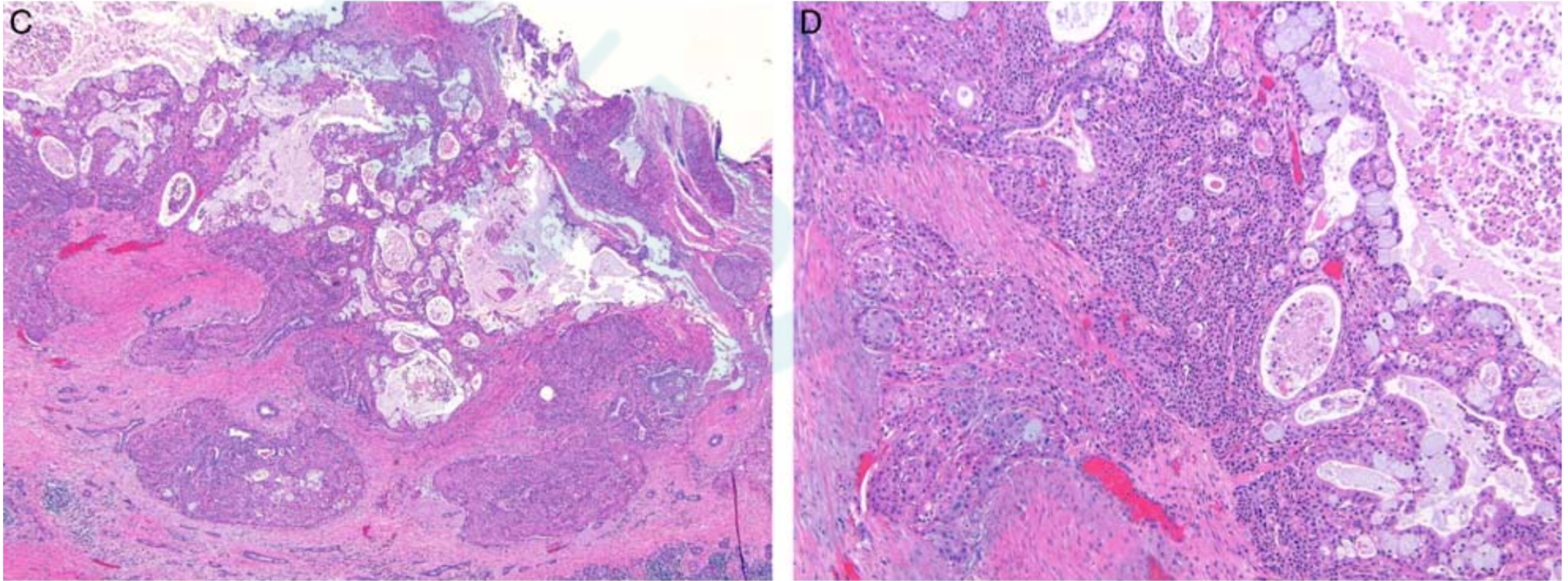
- A. 依据Brandwein评分系统分为HG（原发+复发）的20例，11例(55%)形态符合MEC
- B. 依据Brandwein评分系统分为LG-IG（原发）的32例，31例(97%)形态符合MEC
- C. 已知病理分期的42例原发病例中，MEC形态占38例(90%)，T1-T3组(30/33,91%)与T4组(8/9,89%)无明显差异(P = 0.6344)

Carcinomas with mucoepidermoid morphology



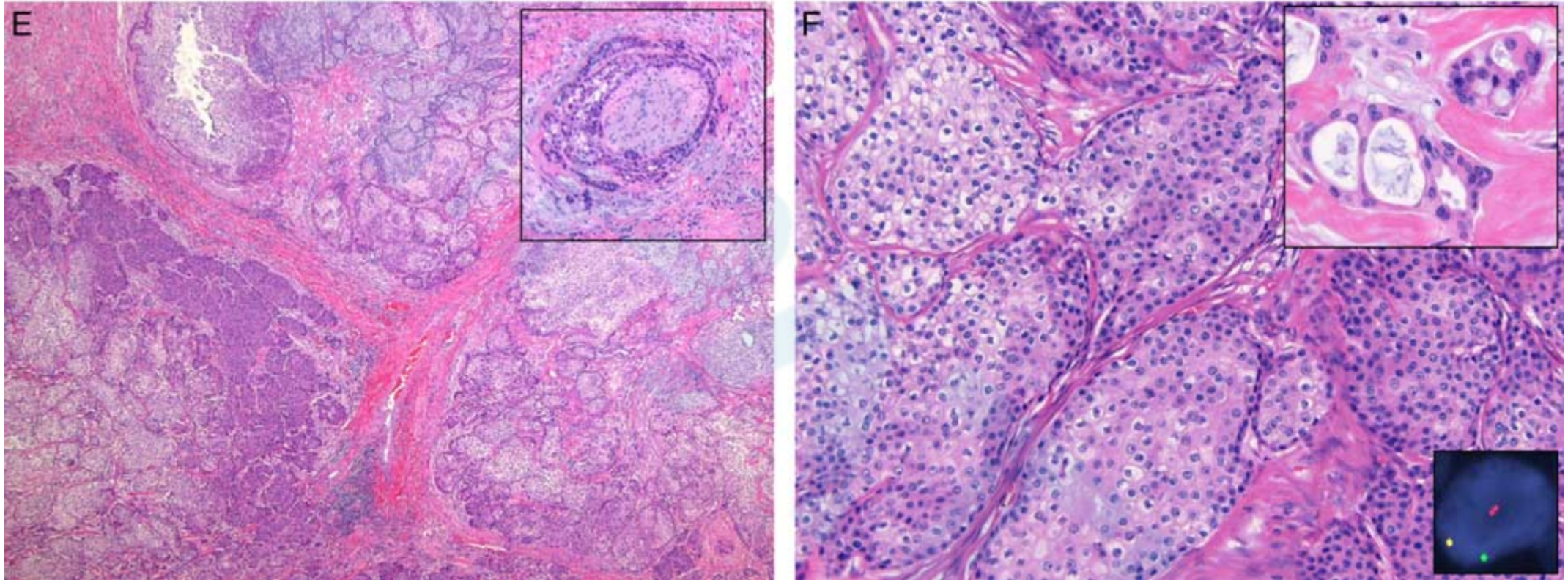
- 大多数(81%)在形态学与MEC一致。界限清楚的MEC (A)中可以看到中间细胞、透明细胞(B)、罕见黏液细胞。*MAML2*重排+

Carcinomas with mucoepidermoid morphology



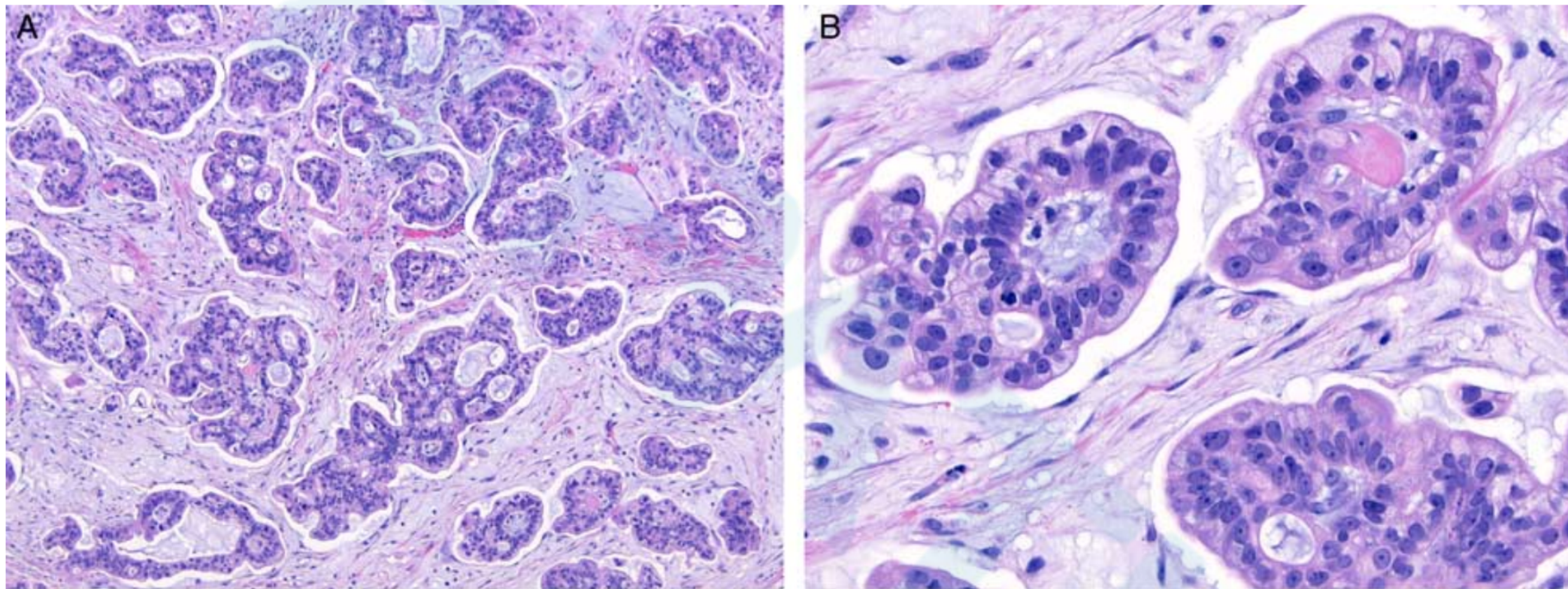
- MEC形态的癌表现为中间细胞、表皮样细胞和黏液细胞
- 此例缺乏*MAML2*重排

Carcinomas with mucoepidermoid morphology



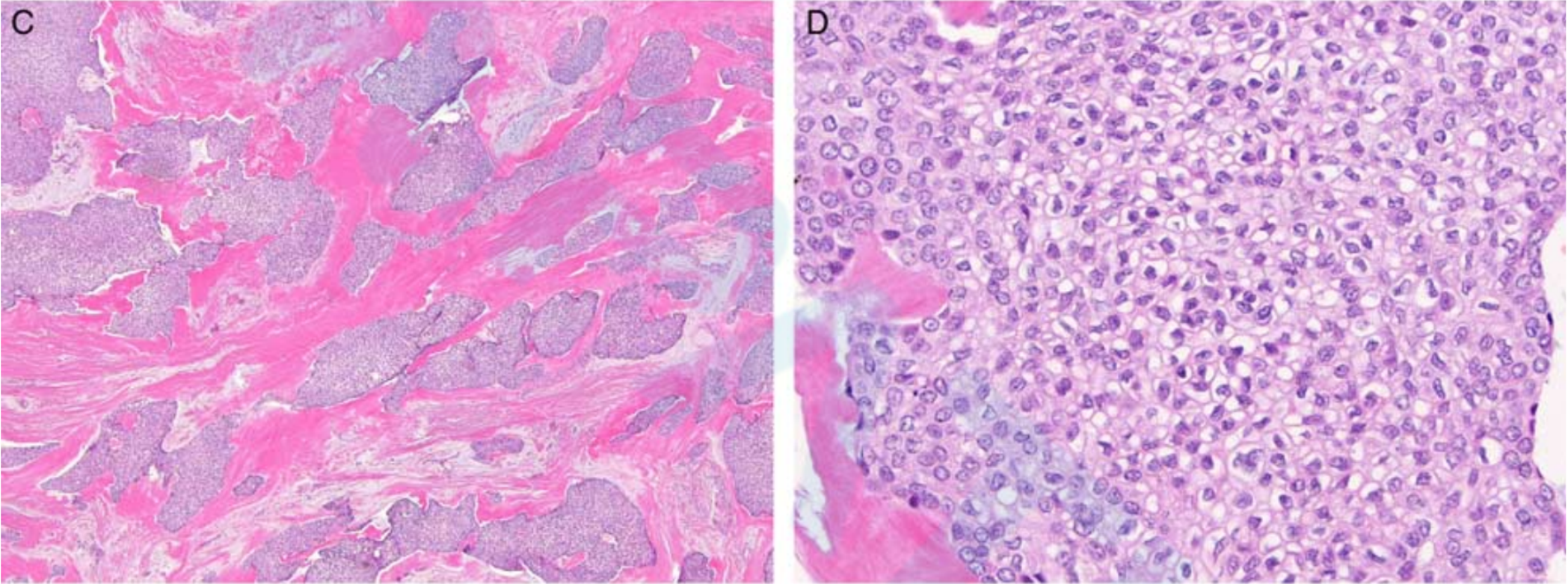
- 真正的高级别MEC也表现出相应的细胞类型和高级别特征，包括神经周围浸润、**罕见黏液细胞**。此例MAML2重排+。

Carcinomas of nonmucoepidermoid morphology



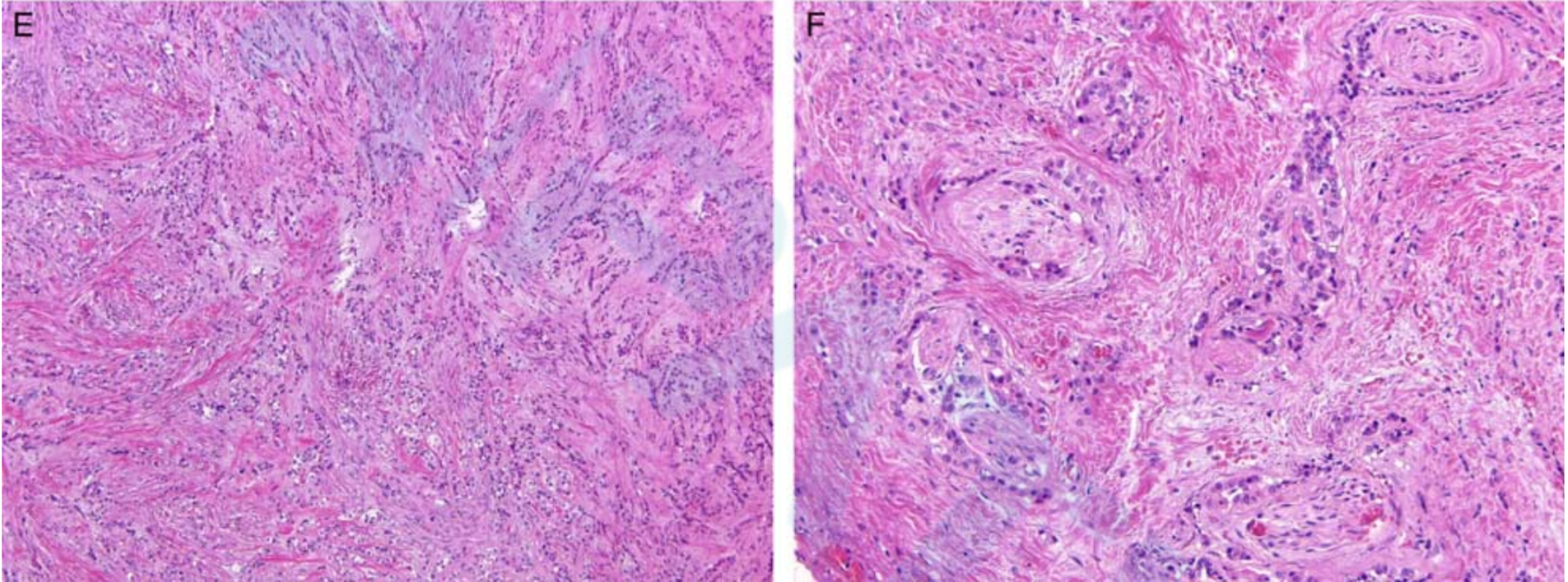
- 非MEC形态的癌。有些癌(19%)最初由病理专家诊断为MEC，但经回顾研究发现与MEC形态不一致。
- 此例原发性上颌癌呈微乳头状结构(A)，细胞外黏液池(B)，*MAML2*重排阴性，提示为罕见的黏液腺癌

Carcinomas of nonmucoepidermoid morphology



- 口颊肿瘤表现为丰富的嗜酸性玻璃样变性基质(C)，细胞单一，胞浆透明，核皱褶(D)，与透明细胞癌一致。

Carcinomas of nonmucoepidermoid morphology



- 另一例上腭癌也表现为单一细胞，纤维间质内(E) 呈单排浸润，神经周围浸润(F)
- 此例和其余非MEC形态的病例，在涎腺癌中无形态学特异性（无法分类）

MAML2 重排

D

n=46 all	MAML2- WT	MAML2- rearranged		
Morphologically non-MEC	6	0	0.0 %	Fisher's exact p=0.00000 8
Morphologically MEC	3	37	92.5 %	
	33.3%	100.0%		

所有53例均行FISH检测

- 检测失败7例（其中3例由于脱钙）检测失败的3/7例在形态学上符合MEC
- 在46例检测成功病例中
 - 37例(80%)MAML2重排阳性，且均为MEC形态（100%）
 - 阳性病例包括3例临床复发病例，其原发病例未复查；其余34例为原发肿瘤切除
 - 所有37例阳性患者重排细胞>48% (平均值:90%，中位数:90%，范围:48%~100%)
 - 9例(20%)为重排阴性(其中2例为多体性染色体)，3/9例(33%) 阴性病例为MEC形态

MAML2 重排

E

n=46 all	MAML2-WT	MAML2-rearranged		
Brandwein LG-IG	2	28	93.3 %	Fisher's exact p=0.0049
Brandwein HG	7	9	56.3 %	
	77.8%	24.3%		

F

n=37 primary	MAML2-WT	MAML2-rearranged		
Brandwein LG-IG	2	27	93.1 %	Fisher's exact p=0.5297
Brandwein HG	1	7	87.5 %	
	33.3%	20.6%		

E. 在46例检测成功病例中：重排阳性24%(9/37)，重排阴性78%(7/9) 分级为Brandwein HG；换句话说，Brandwein中-低级别有93% (28/30)发生MAML2重排，Brandwein高级别56%(9/16)发生MAML2重排

F. 仅考虑MEC形态的37例原发性病例：重排阳性21%（7/34例）、重排阴性33%（1/3例）为Brandwein HG

MAML2 重排

G

n=37 primary	MAML2-WT	MAML2-rearranged		
T1-3	4	27	87.1 %	Fisher's exact p=0.6102
T4	1	5	83.3 %	
	20.0%	15.6%		

G. 在已知病理分期的原发性病例中，86%(32/37)为MAML2重排，T1-T3组(27/31,87%)与T4组(5/6,83%)无显著性差异

H

n=35 primary morph MEC	MAML2-WT	MAML2-rearranged		
T1-3	2	27	93.1 %	Fisher's exact p=0.4417
T4	1	5	83.3 %	
	33.3%	15.6%		

H. 仅考虑表现MEC形态的原发性病例，MAML2重排在T1-T3组 (27/ 29,93%)与T4(5/6, 83%)组也无差异

临床结局

- 45例原发性患者中，6例(13%)复发
- 8例复发性患者随访范围从复发后0.8到26.9年（平均8.4年），3例又局部复发，1例有远处转移

复发的危险因素

I

n=45 primary	Non-Recurrent	Recurrent		
Morphologically non-MEC	3	2	40.0 %	Fisher's exact p=0.1248
Morphologically MEC	36	4	10.0 %	
	92.3%	66.7%		

J

n=53 all	Non-Recurrent	Recurrent		
Morphologically non-MEC	3	7	70.0 %	Fisher's exact p=0.0017
Morphologically MEC	36	7	16.3 %	
	92.3%	50.0%		

形态

I. 原发病例：在MEC形态的40例癌中，有4例(10%)复发。5例非MEC形态病例中有2个(40%)复发。形态学与原发癌的复发无相关性($P = 0.1248$)

J. 然而，考虑到所有53例(包括非原发病例)，与MEC (7/ 43,16%) 相比，非MEC形态更容易复发(7/ 10,70%)

复发的危险因素

K

n=45 primary	Non-Recurrent	Recurrent		
Margins Uninvolved	26	3	10.3 %	Fisher's exact p=0.3585
Margins Involved	13	3	18.8 %	
	33.3%	50.0%		

切缘

K. 16例原发癌切缘阳性，3例(19%)复发，均为 Brandwein HG（其中2例接受辅助治疗。在其余13例无复发的阳性切缘患者中，5例(38%)接受辅助治疗，7例(54%)仅行手术治疗，1例失访。）

L

n=40 primary morph MEC	Non-Recurrent	Recurrent		
Margins Uninvolved	25	1	3.8 %	Fisher's exact p=0.1145
Margins Involved	11	3	21.4 %	
	30.6%	75.0%		

在29例切缘阴性的原发癌中，有3例(10%)复发（其中1例接受辅助放疗治疗，1例接受辅助放化疗治疗N2b，1例仅接受手术治疗。）

切缘状态与复发无关(P =0.3585)。

L. 若仅考虑MEC形态的原发癌 (n = 40)，边缘状态仍与复发无关(P = 0.1145)

复发的危险因素

M

n=39 primary		Non-Recurrent	Recurrent		
MAML2-WT	5	0	0.0%	Fisher's exact p=0.6548	
MAML2-rearranged	31	3	8.8%		
	86.1%	100.0%			

FISH

M. 在34例MAML2重排病例中，3例(9%)复发。5例未重排的病例无复发，FISH结果与复发无关(P = 0.6548)

N. 考虑到所有的做FISH检测的病例（包括复发癌），FISH结果也与复发无关(P = 0.0867)。

N

n=46 all		Non-Recurrent	Recurrent		
MAML2-WT	5	4	44.4%	Fisher's exact p=0.0867	
MAML2-rearranged	31	6	16.2%		
	86.1%	60.0%			

复发的危险因素

O

n=42 primary	Non-Recurrent	Recurrent		
T1-T3	32	1	3.0%	Fisher's exact p=0.0050
T4	5	4	44.4%	
	13.5%	80.0%		

分期

O. 9例T4期癌中，4例(44%)复发。33例T1-T3癌中，有1例(3%)复发。T4更容易复发($P = 0.0050$)

P

n=38 primary morph MEC	Non-Recurrent	Recurrent		
T1-T3	29	1	3.3%	Fisher's exact p=0.0237
T4	5	3	37.5%	
	14.7%	75.0%		

P. 仅考虑MEC形态的原发癌($n = 38$), T4癌复发可能性更大($P = 0.0237$)

复发的危险因素

Q

n=45 primary	Non-Recurrent	Recurrent		
Brandwein LG-IG	32	0	0.0%	Fisher's exact p=0.0002
Brandwein HG	7	6	46.2%	
	17.9%	100.0%		

R

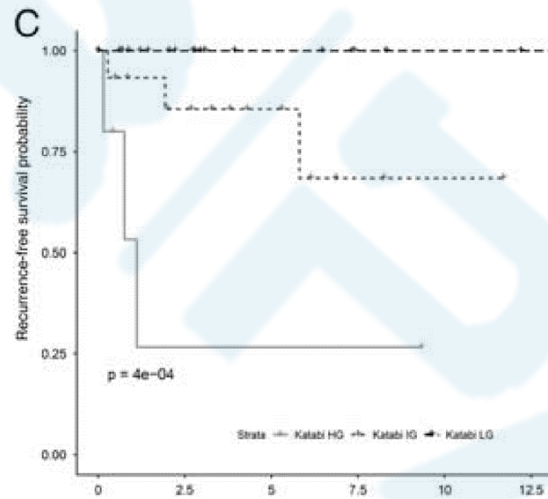
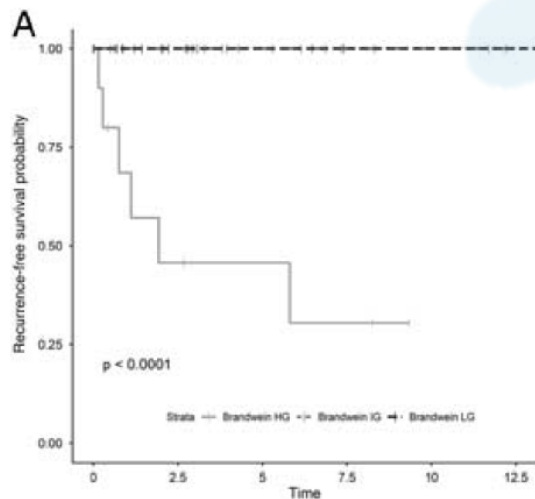
n=40 primary morph MEC	Non-Recurrent	Recurrent		
Brandwein LG-IG	31	0	0.0%	Fisher's exact p=0.0014
Brandwein HG	5	4	44.4%	
	13.9%	100.0%		

分级

Q. 基于分级的复发率高度依赖于所使用的分级系统。在Brandwein 评分HG 的13例原发性癌中，6例(46%)复发；其余32例原发性癌在所有分级系统都是 LG-IG，均未复发 (P = 0.0002)

R. 仅考虑MEC形态的原发癌为 (n = 40)，Brandwein高分级也与复发相关(P = 0.0014)

复发的危险因素



45例原发病例中

A 在Brandwein分级系统

LG-IG: 0/32(0%), 均无复发,

HG: 6/13(46%)复发($P < 0.0001$), 复发仅发生在Brandwein HG

C 在Katabi分级系统

0/22(0%) LG, 3/ 15(20%) IG, 3/8(38%) HG复发($P = 0.0004$)

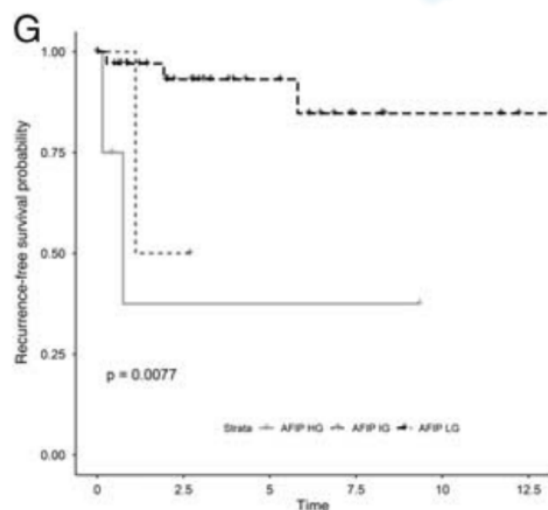
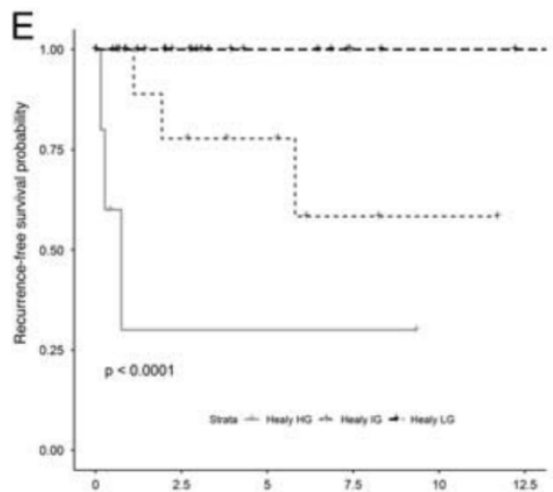
E 在改良Healey分级系统,

0/27(0%) LG, 3/10(30%) IG, 3/8(38%) HG 复发($P = < 0.0001$)

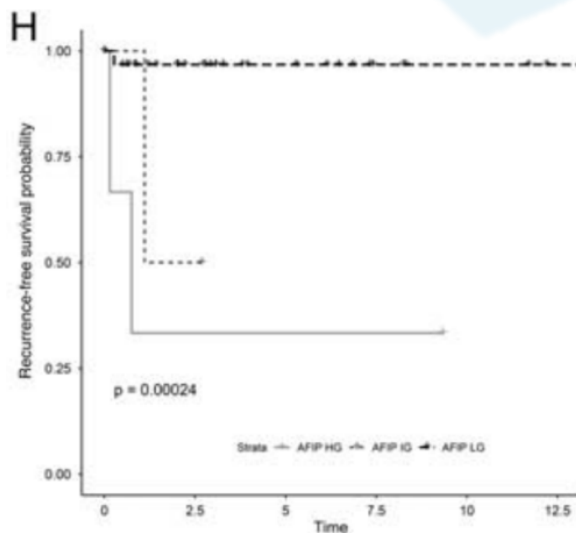
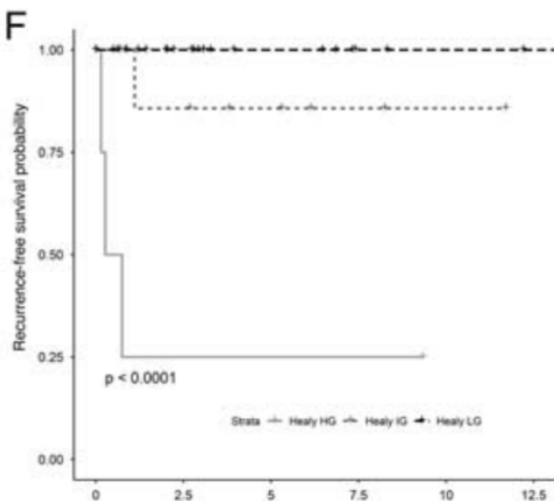
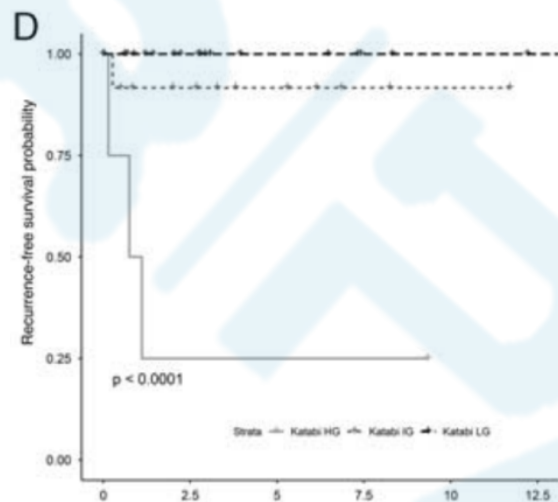
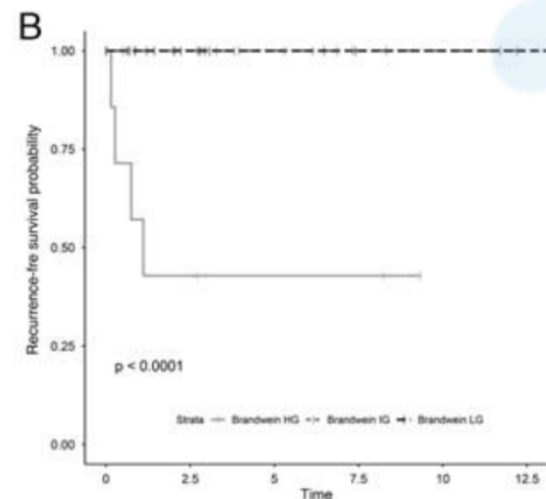
G AFIP分级系统

3/36 (8%) LG, 1/2 (50%) IG ,2/7 (29%) HG 复发($P = 0.0077$)

与其他系统相比, AFIP中-低分级癌的无复发生存率较低, 提示该系统对癌的分级降低



复发的危险因素



MEC形态的40例原发病例中

B Brandwein系统:

0/31(0%) LG-IG, 4/9(44%)HG 复发($P < 0.0001$), 复发仅发生在Brandwein HG

C Katabi系统

0/22(0%) LG, 1/12(8%) IG, 3/6(50%) HG复发($P < 0.0001$)

E 改良Healey分级系统,

0/26(0%) LG, 1/8(13%) IG, 3/6(50%) HG 复发($P < 0.0001$)

G AFIP分级系统

1/33(3%) LG、1/2(50%) IG 和2/5(40%) HG 复发($P = 0.00024$)

与其他系统相比, AFIP中-低分级癌的无复发生存率较低, 提示该系统对癌的分级降低

讨论

TABLE 4. Clinicopathologic Features of Primary Morphologically Mucoepidermoid Carcinomas Using Proposed Binary Grading System

Parameter	N (%) or N (range)		P
	Brandwein Low-Intermediate Grade (n = 31)	Brandwein High Grade (n = 9)	
Site (minor salivary gland)	21 (67.7)	3 (33.3)	0.1198
Average age (range) (y)	50.8 (9-75)	56.7 (28-85)	0.3782
Sex (female)	21 (67.7)	6 (66.7)	1
Average tumor size (cm)	1.4 (0.3-3.8)	3.4 (1.2-6.8)	<0.0001
Margins positive	9 (29.0)	5 (55.6)	0.2338
Stage (pT4)	4 (12.9)	4 (44.4)	0.0594
Treatment (surgery alone)	28 (90.3)	3 (33.3)	0.0014
Recurrence	0	4 (44.4)	0.0014
<i>MAML2</i> -rearranged	27/29 (93.1)	7/8 (87.5)	1

- 通过对这53例曾诊断头颈部 MECs的回顾评估，建议依据 Brandwein系统，采用二元评分将原发病例按复发风险分为2组
- MAML2*重排与级别无关

讨论

- 与先前的研究一致，AFIP系统的分级较低。AFIP系统在预测复发方面是最不准确的，应该避免。
- Katabi和改良Healey系统对肿瘤分级相似，并且在Brandwein和AFIP之间处于中间状态。虽然Katabi和改良Healey系统确实将患者分为3个不同的等级，复发率也不同，但高达30%的中级别肿瘤复发。因此，对这些患者的管理可能是不确定的。6例患者在Brandwein评分为高级别，而在Katabi或改良Healey评分中级别，其中4例复发。
- Brandwein系统对癌症的分级较高
- 考虑到在Brandwein系统HG原发癌的复发率(46%的HG癌和44%的MEC形态的HG)，可以被认为是生物学上的高级别肿瘤，具有侵袭性，可能需要辅助治疗。
- 考虑到在Brandwein系统LG-IG原发性癌(0%)无复发，因此可以视为生物学上的低级别肿瘤，应被认为具有惰性，无需辅助治疗。且这一发现与其他研究结果一致，即中级别与低级别癌的生物学行为相似。

讨论

- Brandwein分级(高与低/中)是较好的复发独立预测因子。因此，应考虑使用Brandwein系统对MEC进行二元分级
- 只有另外两项研究比较了MEC的组织学分级系统
 - Qannam和Bello比较了所有4个系统的19个MECs，发现总体上的一致性较低(32%)，与我们的研究相似(43%)。他们发现AFIP和Katabi系统的分数较低，而Brandwein和修改后的Healey系统的分数较高。他们的发现与我们一致。但是，他们没有把分级与复发率联系起来
 - Bai等人对79例使用AFIP和Brandwein系统的MECs进行了比较，发现41%的病例从AFIP升级到Brandwein。也没有比较评分系统的预测性能

讨论

- 在本研究中，40%的原发性癌至少在一个系统中获得中等程度的评分，最常见的生长方式是孤立性、实性生长(61%)。这些患者在平均4.4年后均未复发
- 鉴于此发现，如果肿瘤只有实性生长方式，那么应该被认定为低级别肿瘤
- 相反，神经侵犯、淋巴血管浸润、坏死、有丝分裂增多和间变性只出现在高级别肿瘤中。具有上述任何一种特征的肿瘤都应被定为高级别肿瘤
- 巢状和岛状的周围侵犯以及骨浸润在中、高级别肿瘤中均有表现，可能要与其他高级别肿瘤的特征相结合才有帮助

讨论

- 本研究中评估了预测复发的其他临床病理特征：
 - 在原发性癌中，病理分期T4与复发有关
 - 切缘状态与复发无关
 - T4期与MEC形态和MAML2重排都无关
 - 在所有病例，MAML2重排都与复发无关
 - MEC形态癌复发的可能性较低
- 这些发现可能解释一些混杂因素：低级别肿瘤更能准确地分类为MEC形态
 - 97% Brandwein 低-中级别为MEC形态，而55%高级别为MEC形态
 - 93% Brandwein 低-中级别，56%高级别 MAML2重排。
- 在缺乏理想的组织学特征或MAML2基因重排的情况下，高级别肿瘤可能被诊断为MEC，仅仅是因为缺乏更特异的诊断

讨论

- MEC形态与*MAML2*基因重排密切相关
 - 所有37例*MAML2*重排的癌均为MEC形态
 - MEC形态的病例93%存在*MAML2*重排
 - 只有3例MEC形态的癌没有*MAML2*重排。这些病例缺乏*MAML2*重排可以解释为FISH检测在MEC的某些小子集有局限性
 - 最近的全外显子组测序显示，在一些*MAML2*野生型MECs中存在TP53突变

讨论

- 在本研究中，*MAML2*重排与MEC形态相关，但与复发无关。
 - 提示非*MAML2*重排性肿瘤可能代表非MEC，其中部分可能为*EWSR*重排的透明细胞癌。
 - 即使没有细胞内黏液、中间细胞和表皮样细胞的组合特征，形态不确定的高级别癌也有较高的被诊断为MEC的倾向。
- 因此，当将MEC的诊断局限于具有确定形态学特征的患者时，*MAML2*重排的预后意义降低。

	Brandwein ⁹		
Intracystic component	2 (<25%)		
Perineural invasion	3		
Necrosis	3		
Mitosis	3 (5/10 HPF)		
Nuclear anaplasia/pleomorphism	2		
Border/invasive front	2 (small nests & islands)	Low Intermediate High	0 2-3 4+
Lymphovascular invasion	3		
Bony invasion	3		

小结

- 两级评分系统(Brandwein high vs. low-plus- medium)可以更好地反映MEC的生物学行为
- MEC形态的病例更有可能是低-中级别，有MAML2-重排。
- 复发的单变量危险因素有统计学意义，包括非MEC形态、T4期和高Brandwein分级。切缘状态、MAML2重排和孤立性实性生长方式不能预测复发。
- MAML2野生型肿瘤更可能代表高级别非MECs

谢谢

From the *Department of Pathology; ‡Constitutional Cytogenetics and Cytogenomics, The University of Chicago Medicine; §Department of Internal Medicine, Section of Hematology/Oncology; ||Department of Surgery, Section of Otolaryngology Head and Neck Surgery, The University of Chicago Medicine, Chicago, IL; and †Northwest Otolaryngology, Bridgeton, MO.

临床结局

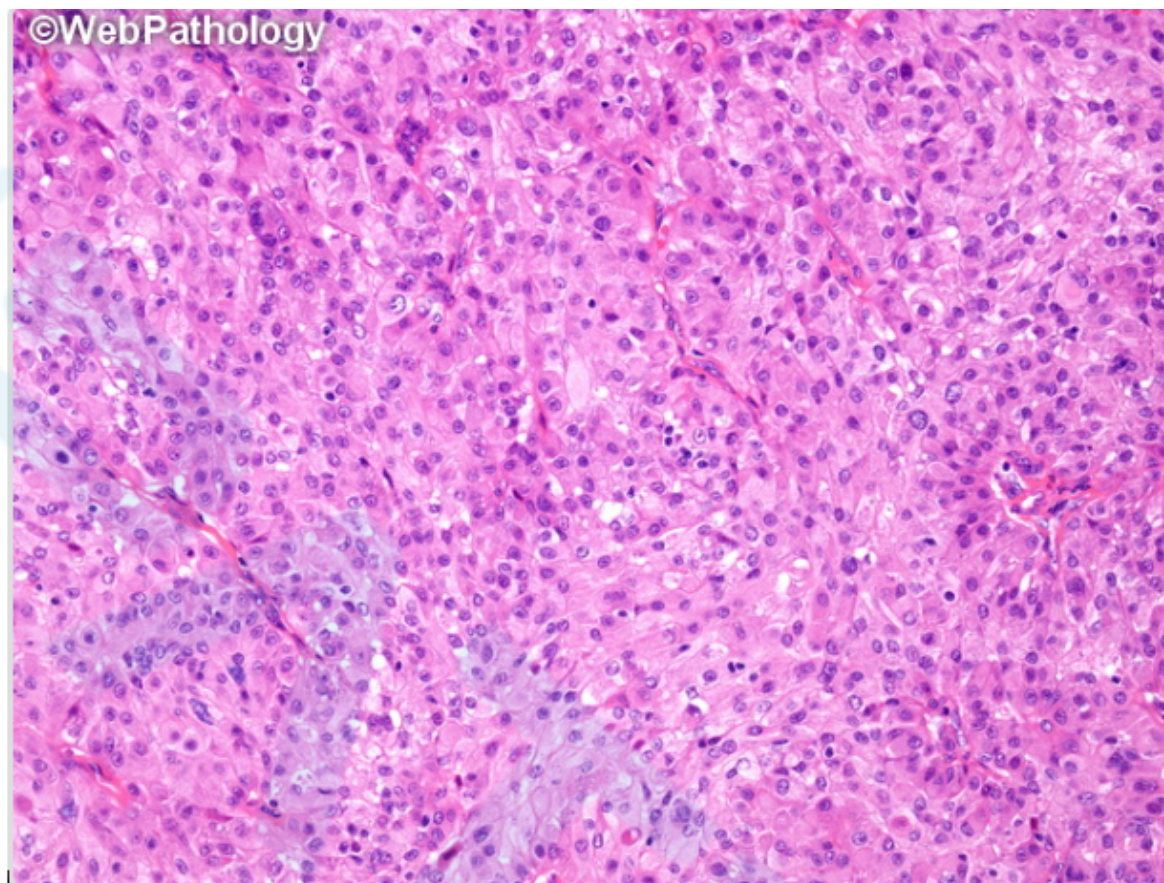
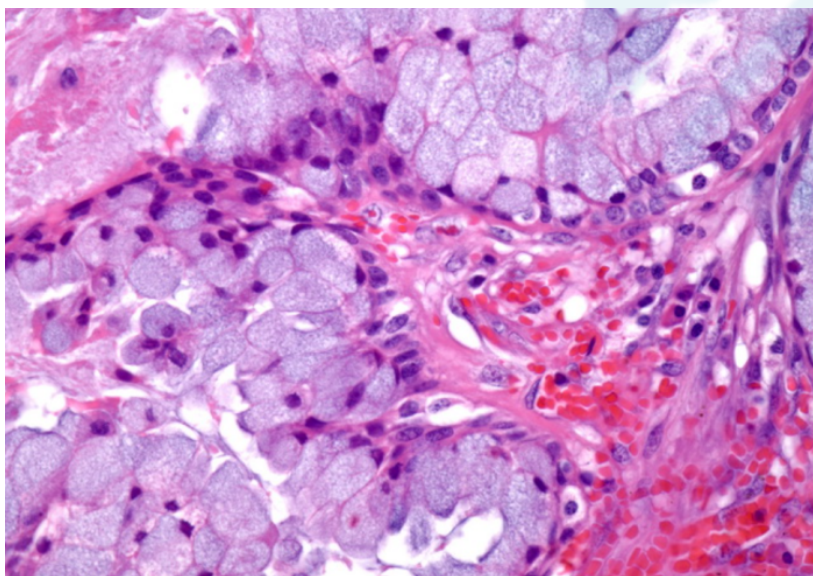
45例原发性患者中，6例(13%)复发：

- 例1，左侧腮腺，pT4N0（MEC形态；在所有评分系统均为HG）术后9个月接受辅助放化疗，左下颌下区复发者
- 例2，上腭，pT4NX（非MEC形态；HG in Brandwein, LG in AFIP, IG in Katabi and Healey）手术切除，两年后发生肋骨转移
- 例3，腮腺，pT4N1（MEC形态；HG in Brandwein and Katabi, IG in Healey and AFIP）术后1年发生胸壁转移，术后2.4年死于广泛转移
- 例4，口颊，TXNX（非MEC形态；HG in Brandwein, IG in Katabi and Healey, LG in AFIP）术后接受辅助放射治疗，颊部复发，术后22年，转移，存活
- 例5，上颌，T4NX（MEC形态；HG in Brandwein and Healey, IG in Katabi, LG in AFIP）术后3个月局部复发，放疗后颈部及眶部复发
- 例6，下颌，T3N2b（MEC形态；在所有评分系统均为HG）术后2个月复发于口底，4个月发生肺转移，10个月死亡。
- 其余39例患者随访时间从<1个月到13.3年(平均3.82年)，无复发

8例复发性患者随访范围从复发后0.8到26.9年（平均8.4年）

- 3例又局部复发，1例有远处转移，1例没有额外复发，1有不明原因的吞咽困难和体重减轻，1在家中死于不明原因，1例失访

- MEC形态学特征(不论级别)包括丰富的中间细胞、多灶性具有真正胞浆内黏液的细胞，通常合并实性和囊性生长(无论是大囊还是小囊)，鳞状细胞最少
- 黏液卡红或PAS/ PAS-D染色，可鉴别真性胞浆内黏液蛋白，而非糖原。
- 此外，具有高级别结构特征(神经浸润、淋巴血管浸润、坏死)的癌偶尔在细胞学上表现温和。



Comments:

Morphologic variants of mucoepidermoid carcinoma (MEC) include ♦ oncocytic mucoepidermoid carcinoma, sclerosing mucoepidermoid carcinoma, sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia, and de-differentiated mucoepidermoid carcinoma.

The image shows **oncocytic variant** of MEC. The tumor is composed of **sheets of polygonal cells with eosinophilic granular cytoplasm**. For a case to be labeled as oncocytic MEC, areas of conventional MEC with mucinous cells must be identified.

低级别MEC

