

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.043

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.043>

## 涎腺多形性腺癌伴高级别转化临床病理学观察

任俊奇<sup>1</sup>, 汪俊<sup>2</sup>, 袁静萍<sup>1</sup>

(1. 武汉大学人民医院病理科, 武汉 430060; 2. 香港大学深圳医院病理科, 广东 深圳 518000)

**[摘要]** 收集3例不寻常形态学涎腺多形性腺癌(polymorphous adenocarcinoma, PAC), 1例伴高级别转化, 1例仅表现为实性巢状结构, 1例发生于腮腺, 进行相关免疫组织化学染色, 重点对比观察伴高级别转化的PAC病理形态学改变, 探讨PAC组织病理学、免疫组织化学、发生机制及其鉴别诊断。在光镜下伴高级别转化的PAC整体仍保持相对一致性细胞学形态, 其细胞体积普遍略偏大, 大部分细胞核仍呈淡染空泡状, 但核分裂明显活跃; 高级别转化区呈实性巢状及筛状, 细胞核明显增大, 深染, 可见瘤巨细胞, 免疫组织化学提示同时具有导管上皮和肌上皮分化。PAC以细胞形态学一致性和组织学结构多样性为特征, 浸润性生长, 表现为高级别转化, 提示更为侵袭性的生物学行为。

**[关键词]** 涎腺; 多形性低度恶性腺癌; 多形性腺癌; 高级别转化

## Clinicopathological observation on pleomorphic adenocarcinoma of salivary gland with high-grade transformation

REN Junqi<sup>1</sup>, WANG Jun<sup>2</sup>, YUAN Jingping<sup>1</sup>

(1. Department of Pathology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060; 2. Department of Pathology, Hongkong University-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518000, China)

**Abstract** Three unusual morphological polymorphous adenocarcinomas (PACs) were collected from our files, 1 case with high-grade transformation, 1 case with solid sheets and nested architectures, 1 located at parotid gland. Our emphases are high-grade transformation and its histopathological, immunohistochemical, possible mechanism of tumorigenesis, and differential diagnoses. Microscopically keeping with the uniformity of the cytological morphology at a higher atypical nucleus and showed mitotic activity, the high-grade area showed solid nested and cribriform patterns; the nuclei were enlarged and palely stained predominantly, focal giant tumor cells could be seen, and immunohistochemistry suggested that both ductal and myoepithelial differentiation were present. PAC is an infiltrating tumor with cytological uniformity and architectural diversity, high-grade transformation is very

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-30

通信作者 (Corresponding author): 袁静萍, Email: [yuanjingping2003@aliyun.com](mailto:yuanjingping2003@aliyun.com)

rare, which may indicate a more aggressive behavior and should be differentiated from other mimics.

**Keywords** salivary gland; polymorphous low-grade adenocarcinoma; polymorphous adenocarcinoma; high-grade transformation

多形性腺癌(polymorphous adenocarcinoma, PAC)又称多形性低度恶性腺癌, 最常见于腭, 以细胞学温和单一、细胞核淡染, 组织形态学多样及浸润性生长为特点, 其中同心圆靶样结构具有特征性, 间质呈纤维黏液样变, 大理石样青灰淡蓝色间质为其特征性改变。本文通过对3例不寻常形态学PAC病理形态学描述, 重点阐述和探索呈高级别改变的PAC伴高级别转化病理形态学特征、可能发病机制及其鉴别诊断, 以提高对该类罕见类型涎腺肿瘤的认识。

## 1 临床资料

例1(高级别转化PAC), 女, 57岁, 左上腭肿物, 肿物最大径约1.8 cm, 临床行“左上颌骨次全切+左上颌病变扩大切除+左下鼻甲切除+左中鼻甲切除+邻近瓣转移缺损修复术”。

例2(仅表现为实性巢状结构PAC), 女, 43岁, 发生于上腭, 镜下肿物最大径0.8 cm, 行上腭肿物切除。

例3, 女, 62岁, 发生于左侧腮腺, 肿物最大径2.3 cm, 行左侧腮腺及肿物切除。

### 1.1 标本处理方法

病理标本均经10%中性甲醛溶液固定, 常规梯度乙醇脱水, 石蜡包埋, 连续4 μm厚切片, 分别行HE染色和免疫组织化学SP法染色, 显微镜观察。一抗分别为A1/AE3, CK7, CK19, EMA, S-100, p63, p40, SMA, calponin, CD117和Ki-67均购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 并设置阴性对照和阳性对照。

### 1.2 标本观察及病理诊断

例1: 肉眼观为带不规则骨的灰红不整组织1块, 总体积3.2 cm×3 cm×2.5 cm, 一面见灰红偏白肿物, 境界尚清, 类圆形, 肿物最大径1.8 cm, 距最近电灼切缘处约0.3 cm。在光镜下, 肿瘤位于鳞状上皮黏膜下, 呈多结节膨胀性生长(图1), 肿瘤细胞中等大小, 矮柱状至卵圆形, 细胞核整体偏大偏淡染(图2), 未见成角, 部分细胞核可见小核仁, 核分裂活跃(约12/10 HPF); 呈小簇状、小腺

泡状(图3)、腺管样、条索状(图4)、筛状及微囊(图5)排列, 间质纤维玻变及黏液变性(图1), 另见部分区域(最大范围2.6 mm)呈实性巢团状及微乳头状, 其细胞异型性明显, 核分裂活跃, 并见病理性核分裂(图6), 提示为高级别转化。见肿瘤侵犯正常黏液性涎腺腺泡组织间, 见广泛神经周围及神经内侵犯(图5), 未见明确脉管侵犯, 切缘电灼变形处见癌。免疫组织化学S-100弥漫强阳性, 但高级别转化区表达明显减弱(图7), 且显示非常活跃的增殖活性(图8), AE1/AE3和CK7阳性, EMA, calponin(图9), SMA和p63部分区域表达, p40和CD117完全阴性。

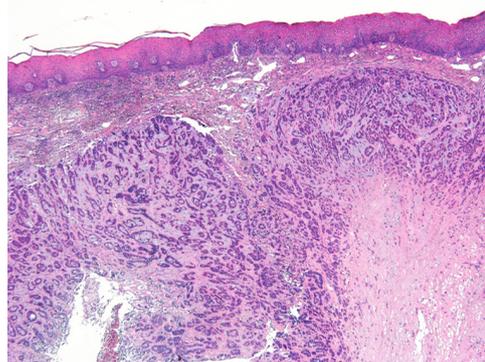


图1 病例1: 肿瘤位于鳞状上皮黏膜下, 肿瘤呈多结节膨胀性生长(HE, ×100)

Figure 1 Case 1: the tumor locates in the submucosa of squamous epithelium, and shows multinodular expansive growth (HE, ×100)

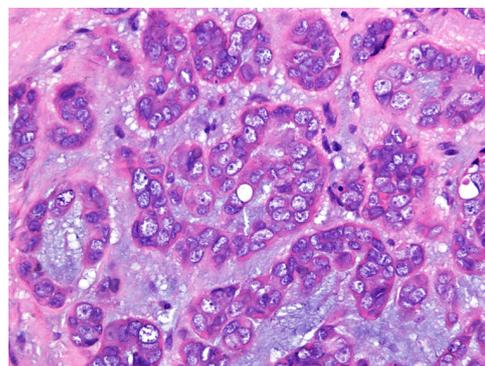


图2 病例1: 肿瘤细胞中等大小, 矮柱状至卵圆形, 细胞核整体偏大偏淡染(HE, ×400)

Figure 2 Case 1: tumor cells are medium-sized, short columnar to oval, and the nuclei are large and light-stained (HE, ×400)

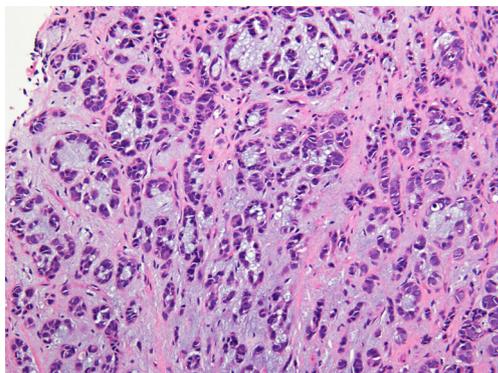


图3 病例1: 肿瘤细胞呈小簇状及小腺泡样排列(HE, ×100)

Figure 3 Case 1: tumor cells arrange in small clusters and small acinar (HE, ×100)

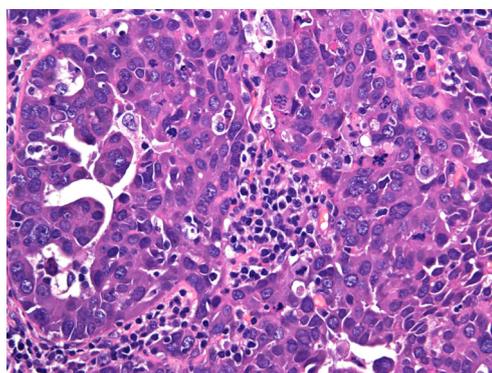


图6 病例1: 高级别转化呈实性巢团状及微乳头状, 细胞异型性明显, 核分裂活跃, 并见病理性核分裂(HE, ×400)

Figure 6 Case 1: the high-grade transformation is solid nest-like and micropapillary, with obvious atypia, active mitoses and pathological mitoses (HE, ×400)

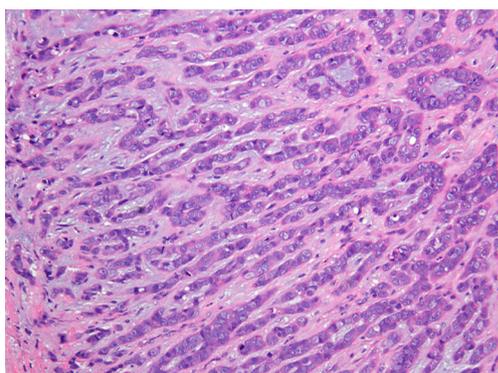


图4 病例1: 肿瘤细胞呈梁索状排列(HE, ×200)

Figure 4 Case 1: tumor cells arrange in a beam-like arrangement (HE, ×200)

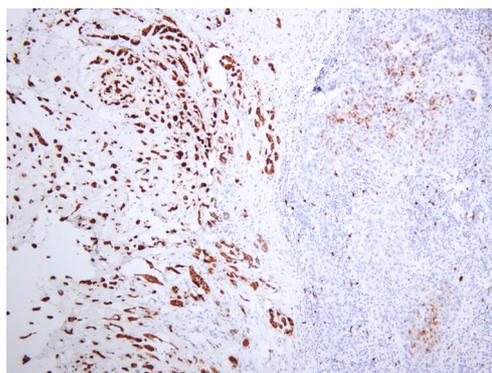


图7 病例3: S-100弥漫强阳性表达, 高级别转化区明显减弱(IHC, ×100)

Figure 7 Case 3: S-100 show diffuse and strong staining, the high-grade transformation area was significantly weakened (IHC, ×100)

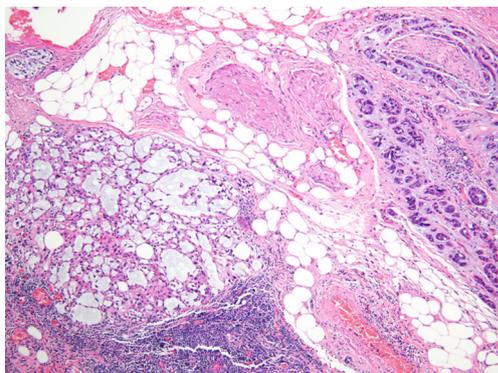


图5 病例1: 肿瘤细胞呈微囊、筛状及小腺泡样排列, 侵犯神经周围(HE, ×100)

Figure 5 Case 1: tumor cells show microcystic, cribriform, and acinar arrangement, with perineural invasion (HE, ×100)

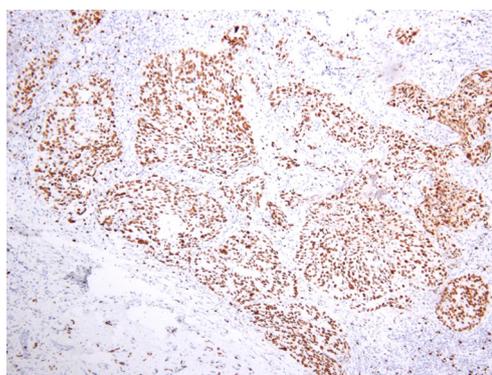


图8 病例1: Ki-67增殖指数在高级别转化区显著活跃(>90%)(IHC, ×100)

Figure 8 Case 1: Ki-67 (>90%) was significantly active in high-grade transformation area (IHC, ×100)

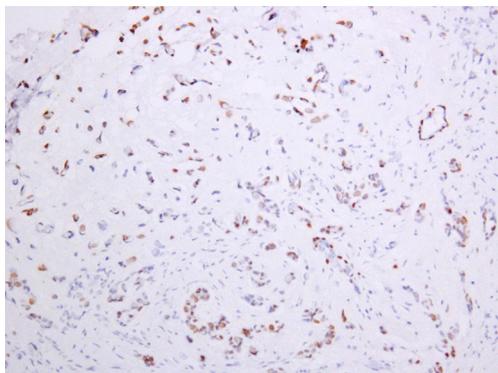


图9 病例1: calponin局灶阳性, 提示部分向肌上皮分化 (IHC,  $\times 200$ )

Figure 9 Case 1: calponin is positive focally, suggestive of partial differentiation toward to myoepithelium (IHC,  $\times 200$ )

例2: 肉眼观为软硬腭交界处肿物, 大体为扁平组织1块, 大小2 cm $\times$ 1.5 cm $\times$ 0.7 cm, 其表面一侧灰白, 一侧呈暗红, 从一侧向另一侧一次全部取材。在光镜下, 复层鳞状上皮黏膜下见巢团状分布的肿瘤组织, 其边界清, 近周边处见微小腔隙形成, 中央梗死, 肿瘤细胞中等大小, 呈实性排列紧密, 部分细胞胞界清楚, 细胞质中等呈嗜伊红, 细胞核淡染, 可见小核仁(图10), 核分裂象罕见(图11), 切缘干净。免疫组织化学S-100弥漫中等至强阳性, p63部分阳性, CK19阳性, calponin局部阳性, Ki-67约2%。

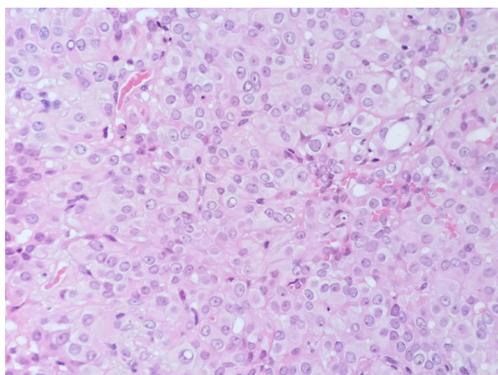


图10 病例2: 肿瘤细胞中等大小, 呈实性排列紧密, 部分细胞胞界清楚, 细胞质中等呈嗜伊红, 细胞核淡染, 可见小核仁, 核分裂象罕见(HE,  $\times 400$ )

Figure 10 Case 2: tumor cells are medium-sized and compact in solid arrangement, and some cells have clear cell boundaries, moderate eosinophilic cytoplasm, pale-stained nuclei, small nucleoli and rare mitoses (HE,  $\times 400$ )

例3: 肉眼观为灰红椭圆形肿物1个, 大小3.3 cm $\times$ 3.0 cm $\times$ 2.5 cm, 切面见一灰红肿物, 大小2.3 cm $\times$ 2.0 cm, 未见包膜, 境界欠清。光镜下肿瘤境界不清, 不规则浸润至正常腮腺组织内(图10), 肿瘤细胞类圆形, 细胞核淡染, 可见小核仁, 偶见核分裂, 呈长腺管样、腺泡状、乳头状及筛状结构(图12), 侵犯神经周围。免疫组织化学S-100弥漫强阳性, AE1/AE3阳性, p63部分阳性, p40阴性, SMA和calponin小部分阳性, Ki-67约5%。

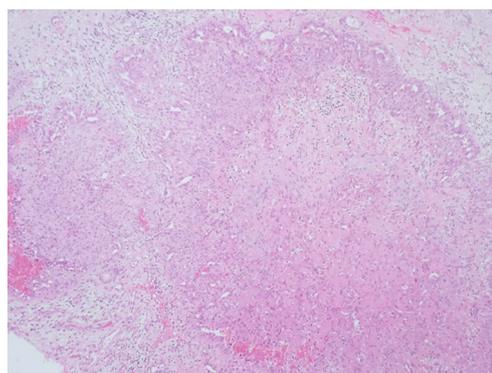


图11 病例2: 巢团状分布的肿瘤组织, 其边界清, 近周边处见微小腔隙形成, 中央梗死(HE,  $\times 100$ )

Figure 11 Case 2: nest-like architecture with clear boundary, small lacunae formation near the periphery, infarction seen in the centre (HE,  $\times 100$ )

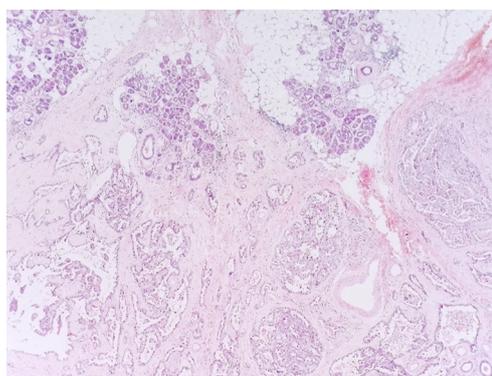


图12 病例3: 肿瘤境界不清, 不规则浸润至正常腮腺组织内, 呈长腺管样、腺泡状、乳头状及筛状结构(HE,  $\times 40$ )

Figure 12 Case 3: tumor boundaries are unclear, irregular infiltration into the normal parotid tissue, showing long tubuglandular, acinar, papillary and cribriform structure (HE,  $\times 40$ )

### 1.3 治疗及随访

3例不寻常PAC患者均采取手术切除, 术后均未采取其他治疗。随访至2019年7月, 例1, 2, 3分别随访3, 4, 4年, 均存活。

## 2 讨论

PAC最先于1983年以小叶癌和终末导管癌形式被报道, 其形态学似乳腺浸润性小叶癌, 起源于涎腺终末导管(闰管)。多形性低度恶性腺癌这一名称于1984年由Evans首先命名, 并正式纳入1990年WHO头颈肿瘤分类, 并一直沿用到2005年WHO头颈肿瘤分类。在后续30多年的临床实践中, 一些病例可表现为较大的细胞异型性、坏死及较高的侵袭性生物学行为, 对于单个具体病例有时生物学行为叵测, 鉴于此, 2017年WHO头颈肿瘤分类<sup>[1]</sup>改用PAC, 放宽对该肿瘤形态学及生物学行为定义, 遇到具体病例时可自主灵活选择。

PAC绝大多数发生于口腔内小涎腺, 以腭和颊黏膜更常见, 十分罕见于腮腺、泪腺、鼻腔、鼻咽、颌下腺及舌下腺。肿瘤呈局部浸润性生长, 半数见神经周c侵犯。大样本病例系列研究<sup>[2]</sup>发现: 长期随访平均局部复发率为19%, 其中半数发生于5年内, 局部转移率9%~15%, 远处转移罕见报道, 10年生存率达95%, 常呈惰性生物学行为。

很多肿瘤并非一成不变, 会随时间推移而发生变化, 一般从正常细胞向肿瘤性细胞进展、良性向恶性进展, 或低级别恶性向更高级别恶性进展, 也可呈跨越式直接由良性向高级别恶性进展。比如闰管病变(包括闰管增生和闰管腺瘤)被认为是上皮-肌上皮癌、多形性腺瘤(pleomorphic adenoma, PA)、基底细胞腺瘤、导管内癌等的前驱病变, PA、基底细胞腺瘤、肌上皮癌及Warthin瘤可进展为恶性, 对于识别高级别转化/去分化最好的办法仍然是形态学结合相应免疫组织化学, 尤其是Ki-67。目前研究<sup>[3]</sup>发现: 推动这一进展的主要分子学机制有HER2, CDK4和HMGIC扩增、p53基因突变及Rb基因缺失等; COX-2在多种涎腺肿瘤表达, 尤其是富于细胞者, 提示这些肿瘤具有部分共同发生机制。

去分化这一概念最早在去分化软骨肉瘤上使用, 涎腺肿瘤的高级别转化和去分化都是指原相对较低级别肿瘤向更高级别转化。一些学者对二者并未作严格区分, 一些学者则认为前者仍然保留原有分化, 进展为低分化或未分化癌, 尚能辨别出仍是“癌”, 后者则失去原有分化而呈现

为高级别梭形细胞肉瘤样改变<sup>[4]</sup>, 笔者更倾向后者。可发生高级别转化的涎腺上皮性肿瘤有PA、腺泡细胞癌、分泌性癌、低级别黏液表皮样癌、腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, AdCC)、上皮-肌上皮癌、肌上皮癌、PAC、玻璃样变透明细胞癌及导管内癌, 可发生去分化的有黏液表皮样癌、上皮-肌上皮癌及涎腺导管癌。高级别转化和/或去分化可一开始即共存于原肿瘤, 或在长时间过程中逐渐发生, 或在复发、转移时表现, 在病理形态学上表现为明显的细胞核异型性及多形性、核分裂活跃及肿瘤性坏死, 相对于原肿瘤通常预示着非常差的预后。Simpson等<sup>[5]</sup>报道了3例PAC患者, 在放射治疗及多次复发后发生高级别转化, 表现为实性为主并囊性变, 细胞核异型性并明显核仁, 另见局灶坏死, 提示放射治疗可能起恶变的启动作用。

PRKD1基因编码的丝氨酸/苏氨酸激酶蛋白激酶D1通过甘油二酯和蛋白激酶C途径信号转导系统在细胞黏附、存活及迁移起重要作用, p.Glu710Asp突变激活PRKD1主要结合域, 导致细胞活化及抑制迁移。Wysocki等<sup>[6]</sup>研究发现: 13例PAC中有8例(61.5%)存在c.2130A>C点突变, 3例(23.1%)存在和c.2130A>T点突变, 只有2例未发现热点突变。此外, Weinreb等<sup>[7]</sup>也发现类似结果: 72.9%的多形性腺瘤存在热点突变(c.2130A>T或c.2130A>C), 随后的研究并未发现PRKD家族其他成员的体细胞突变。有意思的是, 被认为是PAC的一个特殊亚型(包括2017年WHO头颈肿瘤分类观点)的小涎腺筛状腺癌(cribriform adenocarcinoma of minor salivary glands, CAMSG)也有PRKD基因改变, 与多形性腺瘤热点突变不同的是, CAMSG表现为PRKD1, PRKD2, PRKD3与其他基因的重排融合<sup>[8]</sup>。PRKD1热点突变在其他涎腺肿瘤中未被发现, 对PRKD1热点突变的检测有助于PAC的诊断及鉴别诊断。Teixeira等<sup>[9]</sup>对1例57岁女性颞部PAC肿瘤细胞进行培养, 肿瘤细胞倍增时间为86.73 h, 结果显示: PAC肿瘤细胞主要呈多边形, 表达CK7, vimentin和S100, 限制性消化试验显示肿瘤细胞具有PRKD1点突变。

涎腺上皮性肿瘤的病理诊断主要还是依赖于HE形态学, 免疫组织化学在这方面可表现出较大的异质性, 这与涎腺肿瘤构成细胞的功能状态、细胞形态变异、细胞类型相对比例差异及组织学变异有关。免疫组织化学对区分腔缘上皮和肌上皮/基底细胞在涎腺上皮性肿瘤病理诊断非常重要, CD117和p63可较好区分二者, 但对于S100,

CK14, SMA, calponin及GFAP等, 其表达方式有着较大的变异。此外, S100对PAC、分泌性癌、低级别导管内癌、小管状腺瘤、基底细胞腺瘤/腺癌(间质衍生肌上皮阳性)有着重要的意义。对PAC的免疫组织化学研究, 特别是与AdCC比较方面的研究<sup>[10]</sup>, 以及不同头颈部病理学专著对PAC免疫组织化学描述都有较大分别, 总体而言, PAC以主要向导管上皮分化的未分化多能干细胞肿瘤性增殖为主, 可部分表现为肌上皮分化特征(向肌上皮分化或未分化多能干细胞本身就具备导管上皮和肌上皮特征)。S100对PAC的诊断非常有用, 多呈现弥漫强阳性, p63呈强度及范围不等表达; p40通常阴性, EMA和CD117也多呈阴性, 勾勒不出导管结构; CK7阳性提示更多向导管上皮分化, 提示肿瘤起源于具有导管及肌上皮双向分化潜能的前体细胞。

因其宽广的组织学结构及免疫组织化学的交叉性, PAC与其他涎腺肿瘤有较多的重叠, 对其准确的病理诊断及鉴别诊断仍比较困难, 尤其是局部活检组织标本或发生于口腔以外时, 易误诊为多种良、恶性涎腺肿瘤, 最具代表性的是腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, AdCC)和PA。

1) AdCC。与PAC一样, AdCC同样好发于上腭, 二者具有相似的组织学结构和神经侵犯概率, 相比而言, AdCC显示更高频率及更广泛的筛状结构、相对固定的组织学结构(筛状、管状及实性)、更彻底的间质玻璃样变、多少不等的导管结构及成角深染细胞核, 通常不见透明细胞及乳头状结构。PAC则以环形同心圆结构为特征性改变, 混杂多种组织学结构, 包括筛状、分叶状、单排索状、小簇状、小腺泡状、腺样、乳头状及实性巢片状等, 即便显示筛状结构其筛孔多较圆滑, 不如AdCC僵硬; PAC细胞形态学温和, 细胞核卵圆形、淡染较细致, 细胞核改变与AdCC成角深染细胞核形成对比。间质呈纤维黏液样变, 有学者描述为大理石样青灰淡蓝色间质为其特征性改变。在免疫组织化学方面, EMA, CD117, p63, calponin, SMA阳性表达于AdCC的肌上皮和导管上皮, S100灶性弱表达, 这与PAC中S100多呈弥漫强阳性截然不同, EMA和CD117多呈阴性, 勾勒不出导管结构。对于疑难病例, 可进一步检测MYB/MYBL1-NFIB以协助诊断。2) 小唾液腺筛状腺癌(cribriform adenocarcinoma of minor salivary gland, CAMSG)。对于CAMSG的地位, 目前仍存在分歧, 2017年WHO头颈部肿瘤分类仍将其归类为PAC的一个亚型, 但有学者<sup>[11]</sup>认为不论在细胞

特征、组织学结构、遗传学改变、发生部位及淋巴结转移情况都与PAC有较大差异, 应该单独分出来, 笔者倾向于后者观点。CAMSG发生部位较局限, 多见于舌根, 偶见于口底, 组织学表现缺乏PAC的多样性, 表现为纤维间隔分割呈筛状及实性巢团, 巢团周边常有裂隙而似肾小球, 其间混杂管状及乳头状结构; 细胞核呈磨砂毛玻璃样并见核沟, 酷似乳头状甲状腺癌, 淋巴结转移率远高于PAC(90% vs 10%), 故认为具有乳头状结构、发生于舌根或有颈部淋巴结转移的PAC均应疑为CAMSG。遗传学改变表现为PRKD1突变率<10%, DDX3X-PRKD1约80%, 另见ARID1A-PRKD1, 相比之下, PAC则表现为PRKD1突变率约75%, DDX3X-PRKD1<10%。3) 多形性腺瘤(pleomorphic adenoma, PA)。PA发生于上腭时没有包膜, 表现出更为混杂多样的细胞学(更易表现为浆细胞样细胞)、组织学及间质改变; 相比之下, PAC细胞成分单一, 不见浆细胞样细胞。PAC也可出现类似PA的黏液软骨样间质, 广泛取材寻找典型PA区域非常重要; 另外, PLAG1和GFAP罕见于PAC却常见于PA, EVG染色(Verhoeff's Van Gieson染色)证实弹力纤维存在, 也提示PA。罕见情况下, PAC可作为癌在PA中的癌成分。4) 肌上皮癌。与本组3例患者一样, 肌上皮癌主要表现为多结节膨胀性浸润, 其细胞学至少中等至显著异型性, 常多种细胞形态共存, 细胞形态及组织学结构多样, 呈实性片、巢状、梁状及乳头状(少见)排列, 腺管结构应<5%, 更严格的标准则要求没有腺管结构, 间质黏液及玻璃样变, 常见坏死; 免疫组织化学呈肌上皮分化。5) 其余一些可表达S100的涎腺上皮性肿瘤, 如分泌性癌、小管状腺瘤、低级别导管内癌、纹管腺瘤等, 具有各自特征性病理学改变, 多不会有鉴别诊断方面困难。分泌性癌是近年研究的热点, 表现为闰管样细胞呈微囊、实性、管状、滤泡样、囊性乳头状, 腔内含嗜伊红分泌物; 免疫组织化学除表达S100外, 还表达乳球蛋白、巨大囊肿病液体蛋白15和GA-TA结合蛋白3; PAS染色示细胞质内嗜伊红小球状体, 具有特征性ETV6-NTRK3重排。小管状腺瘤90%以上发生于上唇, 由柱状或立方细胞构成的长的单层链呈平行排列, 间质疏松富于血管, 尽管表达S100, 但GFAP呈线状表达于上皮-间充质交界部位, 较易与PAC区分。低级别导管内癌原称低级别筛状囊腺瘤, 表现为囊性伴筛状及乳头状增生, 类似乳腺旺炽性导管增生至原位管癌(ductal carcinoma in situ, DCIS), 但细胞成分较乳腺DCIS多样, 免疫

组织化学表达S100, 且基底细胞完整存在。

目前对本病的治疗仍以广泛切除肿瘤(距最近切缘15 mm以上)为主, 对于CAMSG则加做颈部淋巴结清扫, 术后放化疗效果仍不清楚, 有研究<sup>[12]</sup>报道术后放疗可能为高级别转化驱动因素。尽管主流观点认为高级别转化意味着肿瘤有更侵袭性的生物学行为, 但文献<sup>[12]</sup>报道中仅有1例死亡。

## 参考文献

- Adel KE, John KC, Jennifer R. WHO classification of head and neck tumors[D]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017.
- Patel TD, Vazquez A, Marchiano E, et al. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the head and neck: a population-based study of 460 cases[J]. Laryngoscope, 2015, 125: 1644-1649.
- Akrish S, Peled M, Ben-Izhak O, et al. Malignant salivary gland tumors and cyclo-oxygenase-2: a histopathological and immunohistochemical analysis with implications on histogenesis[J]. Oral Oncol, 2009, 45: 1044-1050.
- Nagao T. "Dedifferentiation" and high-grade transformation in salivary gland carcinomas[J]. Head Neck Pathol, 2013, 7(Suppl 1): S37-S47.
- Simpson RH, Reis-Filho JS, Pereira EM, et al. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the salivary glands with transformation to high-grade carcinoma[J]. Histopathology, 2002, 41(3): 250-259.
- Wysocki PT, Westra WH, Sidransky D, et al. Advancing toward a molecular characterization of polymorphous low grade adenocarcinoma[J]. Oral Oncol, 2017, 74: 192-193.
- Weinreb I, Piscuoglio S, Martelotto LG, et al. Hotspot activating PRKD1 somatic mutations in polymorphous low-grade adenocarcinomas of the salivary glands[J]. Nat Genet, 2014, 46: 1166-1169.
- Weinreb I, Zhang L, Tirunagari LM, et al. Novel PRKD gene rearrangements and variant fusions in cribriform adenocarcinoma of salivary gland origin[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2014, 53(10): 845-856.
- Teixeira LN, Montalli VAM, de Oliveira SBP, et al. Establishment of a primary culture of polymorphous low grade adenocarcinoma cells[J]. Arch Oral Biol, 2017, 82: 188-193.
- 宋晓陵, 张玮, 陈盛. 涎腺多形性低度恶性腺癌和腺样囊性癌临床病理和免疫组化对比[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(7): 693-697.  
SONG Xiaoling, ZHANG Wei, CHEN Sheng. Clinicopathological and immunohistochemical comparison of polymorphous low-grade adenocarcinoma and adenoid cystic carcinoma of the salivary glands[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2011, 27(7): 693-697.
- Skalova A, Sima R, Kaspirkova-Nemcova J, et al. Cribriform adenocarcinoma of minor salivary gland origin principally affecting the tongue: characterization of new entity[J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(8): 1168-1176.
- Seethala R, Fonseca I, Antonescu A, et al. Clinicopathologic and molecular characterization of high grade polymorphous/cribriform adenocarcinomas of salivary gland[J]. Modern Pathol, 2015, 28(S2): 329A.

本文引用: 任俊奇, 汪俊, 袁静萍. 涎腺多形性腺癌伴高级别转化临床病理学观察[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(5): 1330-1336. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.043

**Cite this article as:** REN Junqi, WANG Jun, YUAN Jingping. Clinicopathological observation on pleomorphic adenocarcinoma of salivary gland with high-grade transformation[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(5): 1330-1336. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.043