

# Ultrastructural and Histochemical Studies of Granular Cell Ameloblastoma

牙四 · 劉美倫 蔡如琪 指導老師 ·  
陳昕輝 鄭君德 孫如豹 夫人

## 〔一、Introduction〕

造釉細胞瘤是由未能分化到釉質形成階段的牙釉器官型組織形成的真正腫瘤。起先於1885年時，Malassez氏稱之為Adamantinoma，其意指極硬質，特指釉質，但事實上並無該等硬組織之存在，故1934年Churchill改稱為Ameloblastoma，而沿用至今。

造釉細胞瘤之大小自直徑一公分乃至十幾公分不等，或實心或呈囊腫性。鏡下觀之，ameloblastoma酷似牙釉器官，不同的病例可能類似牙齒發生不同階段。其組織像變異很大，有許多不同的變異型。可分為下列幾個型別：

### 一、typical simple (follicular) ameloblastoma:

此種型式較為普遍，由許多小的腫瘤細胞塊構成，表現許多的型態。each tumor nest由兩種不同組織學型態的細胞組成，邊緣是cuboid or columnar cells，中間是stellate reticulum。有時因臨床外觀及病理外觀而分為solid及cystic兩種型別。

### 二、plexiform ameloblastoma:

tumor cells形成不規則細胞團，或線股形成的網狀結構。每個細胞團或線股圍以柱狀細胞及一些類星形網的細胞，但為數較濾泡型者少。囊性變化發生時，通常是基質變性而起，並不是上皮內之囊性變化。

### 三、acanthomatous ameloblastoma:

腫瘤細胞島內星形網處之細胞發生厲害的鱗狀上皮化。有時於小島中心部發生角質，甚或上皮珠。細胞塊仍圍以一層柱狀上皮，並有類似星形網的細胞，但為數較少。中心棘細胞與鱗狀上皮細胞與周邊柱形細胞之間，普通尚有一兩層星形或亮細胞相間。如果厲害到連周邊細胞層亦起變化而喪失，則與平常的表皮樣癌不易區別。

### 四、basal cell ameloblastoma:

某些於骨內或在出牙區域的表面上皮發生的腫瘤，因其結構類似皮膚之基底細胞癌而名

。雖然ameloblastoma通常有其特殊的結構及特定的發生部位，但牙胚性上皮亦不過是口腔的一種特殊附屬性上皮，我們仍不妨視之為相當於皮膚的basal cell carcinoma。不過，口腔粘膜從不發生基底細胞癌，至少目前尚未發現此一病例。腫瘤細胞較原始性，亦較短小，多排成細胞團。

### 五、granular cell ameloblastoma:

某些上皮細胞發生顆粒轉變的ameloblastoma，這種細胞大而細胞質多，充滿嗜酸性顆粒。已有好些顆粒細胞型造釉細胞瘤發生轉移之事，可能俱有臨床意義。

以上五種型別之ameloblastoma是最常見的分類，其中以follicular ameloblastoma出現比率最高，餘則不多見。由於顆粒細胞型造釉細胞瘤有發生轉移之情況病例被報告，也許在臨床上與口腔病理上具有其代表的意義，故本組乃對此種腫瘤之超顯微結構加以討論，以期更清晰了解之。

## 〔二、Paper Review〕:

由東京齒科大學病理部所做的研究報告中所做的重點結論如下：

顆粒細胞型造釉細胞瘤大多是以follicle型式存在。在所有的造釉細胞瘤中，此種型別佔了5%之比率。顆粒細胞於光學顯微鏡下觀察所呈現的為單獨或群體地取代了星形網(stellate reticulum)之位置，而存於tumor follicle之中央區域。由高活動性之酸性磷酸酶及電子顯微鏡下之特徵顯示出細胞質之顆粒乃肇因於lysosome之高含量。一般研究報告之推測此種顆粒細胞型之ameloblastoma乃是因為altered dysfunction of tumor cells改變所致，且此種tumor之pathogenesis與年齡因素有關。

報告中所提及之活體切片和如何製做切片過程，於此我們不詳加以討論，所以接著我們對所發現的結果做一較詳細之敘述。可分為三個findings來討論：

### 1. Histologic findings:

有三個病例，顆粒細胞存在於tumor follicles內，有時有parenchymal cyst存在。有時候顆粒細胞會將周邊的柱狀上皮細胞取代之。有一個病例其顆粒細胞顯示成為plexiform-pattern。存在細胞質中的顆粒是圓的、嗜酸性(eosinophilic)、PAS-positive (Para-Amino-Salicylic acid)及alcian blue-negative。有少部份的脂肪可被淡染。

### 2. Histochemical findings:

由於酸性磷酸酶的存在，使得顆粒細胞染色顯得更清楚。另外我們也可以在顆粒細胞中見到活動中之 $\alpha$ -naphthyl acetate and  $\beta$ -glucuronidase。至於鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)則只存在於基質組織(stromal tissue)中。

### 3. Electron microscopic findings:

腫瘤細胞島或腺股被約厚30~50nm之basal lamina將其與周圍之基質隔開。在某些部分之basal lamina其厚度可達500nm。位於follicle中間區域之tumor cells相互之間以細胞質突(cytoplasmic process)和desmosomes相連接。顆粒細胞以含有許多的intracytoplasmic osmiophilic granules為特徵。每個細胞所含之顆粒數目及形

態各有不同，變化萬千。當腫瘤細胞質中之顆粒聚集一起時，其它的細胞器(organelles)就會變得不明顯(inconspicuous)。

顆粒細胞有時會破裂而放出其所含的顆粒於細胞外之空間(extracellular spaces)在plexiform type中，顆粒細胞直接與 basal lamina相連接，且其周邊之柱狀上皮細胞所含之溶小體(lysosomes) 及其他胞器數目均較中央之顆粒細胞為多。細胞內所含之顆粒大小約 $1\mu\text{m}$ ，較大的甚至於可達 $30\mu\text{m}$ ，不過這倒是很少見的。這些顆粒之電子密度與顯像經常在改變，諸如finger-print-like membranous material, myelin fingers, amorphous dense material, small granules and vesicles, residual bodies, lattice structures and crystalloid bodies。當細胞質內顆粒數增加而其它之胞器數減少時，含有 electron dense particles 之顆粒會變得稀少且空泡狀。此顆粒並不含有 glycogen particle，這是極少數例外的情形。至於溶小體的內部結構在 follicular 及 plexiform type中，並無多大的差無存在。在普通的 ameloblastoma 其 tumor cells 之細胞質有時可發現一些 packed lysosomes，而這些發現類似我們在顆粒細胞型造釉細胞瘤中所發現之 lysosomes，不過在這種情況下只有極少數的顆粒細胞被發現，當然這是指在 common ameloblastoma 中所見到的而言。

比較特別的 Ultra-enzyme histochemical findings 中，我們可看到顆粒中所含之酸性磷酸酶(acid phosphatase)之活動情形(activity)

※由於腫瘤細胞的分化與病程及預後程度均有關連，所以在此順將口腔細胞做一概略之敘述。

Oral cytology 於17年前早已開始被用來作早期 cancer 之診斷，但一般的牙醫師及內科醫師卻易誤解及誤用此種技術。口腔細胞學本身即附屬於活體切片(biopsy)，而並非取代 biopsy，這是必須聲明的一點。此種學問最主要的目的乃是使一些不正常的組織在口腔裏顯示出來，其它的目的尚有：割除惡性組織後之檢查防止復發，對 C.V.S. 病人有莫大價值，病人害怕作或不願作 biopsy 等皆是。有關於 oral cytology 之最重要步驟乃是做切片，此時須注意 necrotic area, excess blood or debris 等皆須避免，以免使醫師做錯誤的判斷。並不是所有的 lesion 皆能做 oral cytology 之研究，如 solid white patch or a swelling that is covered by intact normal appeared mucosa etc.，均須做 biopsy，因為 oral cytology 對於此些情形均無效果。

Oral cytology 亦可應用於診斷 non-neoplastic lesions，不過現在的論文均注重於 cancer 方面的研究，至於其他方面的應用則是少之又少了。

臨床上比較實際應用到 oral cytology 是用來診斷疱疹及天疱瘡(herpes simplex and pemphigus)。最近有三種遺傳性疾證明都有牽涉到 oral mucous membrane 及有典型的細胞學變化(characteristic cytologic changes)，因為與本題目無關連，故只大略提過，不做詳細討論

1. hereditary benign intraepithelial dyskeratosis:

牽涉到結膜及口腔粘膜，而口腔粘膜含有兩種 dyskeratosis cells 即為 ① tobacco

cells: small nucleus, orange-staining cytoplasm hyperchromatic oval nucleus ② normal-appearing cells: 圍著 tobacco cells.

2. White sponge nevus of cannon

類似 1.，只不過是牽涉較多區域，如 vagina.

3. Darier-White's Disease:

主要特徵在於 skin 有許多 extensive eruption of crusted papules 常牽涉到 hard palate。有些 profound dyskeratosis changes 類似於 squamous cell carcinoma.

有些 anemia cell 會有 non-specific 及 inconstant cytologic changes 但是從 anemia 病人之 smear 並不能據以診斷疾病與否。

經過 radiation 後之細胞會有下列之變化：① cellular enlargement ② nuclear ③ multinucleation ④ vacuolization of the cytoplasm. 又在 therapy 時 granular (in cytoplasm) 及 keratinizing cells 皆會增加。oral mucous membrane 常是 cancer chemotherapeutic agents 顯示出其毒性的地方(即過量或適量，超過人體之忍受力)如 methotrexate and 5-fluorouracil 產生 stomatitis (當 toxic level have been reached)

(三、Discussion)：

在口腔腫瘤中如 granular cell ameloblastoma, granular cell tumor, congenital epulis, and granular cell ameloblastic fibromas 等均可見到腫瘤細胞的 granular appearance。所有顆粒細胞的外形均相似但他們的來源卻不同，就如上幾個 tumors 除了 granular cell ameloblastoma 是來自上皮外，其餘均起源於 mesenchymal tissue。在造釉細胞瘤中，顆粒細胞改變常發生在腫瘤濾泡的中央區域，偶而 plexiform type ameloblastoma 也會有此種變化，但是發現的機率較少。

依照現代的研究，由 histochemical and electron-microscopic findings 所發現之 lysosomes 是造成 granular appearance 之主因。超顯微結構看來，lysosomes 之內在結構實是多變化的。他們內部存有許多的 features 如；finger-print-like membranous structures, myelins figures, small particles, granules, vesicles, lattice structures and crystalloids。這些內部構造之變化可能代表溶小體內物消化的時期及不同的物質。The myelin figure 可能是顆粒內的磷脂質。自吞噬現象(auto-phagic features) 並不多見。研究人士懷疑這許多溶小體是代表著腫瘤細胞的活動以消化掉不須要的內物。最近 Sunderland et al. 1983 觀察到一個 37 禮拜胎死腹中的女胎兒其正在發育中乳牙之 enamel organ 其顆粒之聚集，這使人聯想到溶小體缺乏或是在牙胚性上皮中未使用的物質過多所致。因此在某些情況下，牙胚性的上皮也會進行顆粒性變化。

有許多理論解釋這個發生在腫瘤細胞內的顆粒變化。許多作者認為此一變化與年齡或是變性有關。在 Taukada 的病例中有一 case 顯示在開始腫瘤後的 28 年方出現顆粒性變化，

，另一病例則是在第一次切除後22年出現顆粒性變化。顆粒性細胞造釉瘤之發生平均年齡較一般 ameloblastoma 大 8 歲。研究中又觀察了 21 個 common ameloblastoma 之患者，在電子顯微鏡下，發現在 2 個 case 的 follicle 中，有許多聚集在一起的 lysosomes 很類似 granular cell ameloblastoma 之 granular cells 。這兩位病人之年齡為 85 及 87 歲。一般推測某些 tumor cells 當其年齡愈大時其細胞內不必須或老化的內容物會有增多的趨勢，而且 lysosomes 之消化清除能力亦隨年齡的增加而遞減，結果腫瘤細胞的細胞質會被 lysosomal granules 所堆積，而造成了顆粒性的外觀。

[ 四、Conclusion ] :

在本次所寫之 topics 中，我們詳細研究 ultrastructure of granular cell ameloblastoma，有助於我們由 biopsy 之觀察及診斷此一疾病。因為如果我們對此一疾病之 ultrastructure 了解不詳細，則我們從 biopsy 之 cytology examination 中就很有可能得到不正確之診斷。例如得到 false positive or false negative etc，其中 false negative 可能延誤正確的治療時機，對於病人是非常不利且於醫道上亦過不去。當然，如果我們對於疾病的結構及組織了解得很詳細，則可以輕而易舉的經由電子顯微鏡的幫助，正確且快速地診斷出患者的疾病，加以早期的治療，以收事半功倍之效，這也就是我們研究 granular cell ameloblastoma 之 ultrastructure 的最主要目的。

於此對於 ameloblastoma 再做一總結：

1. 為 odontogenic tumor，多為 benign。
2. 來源為 epithelium，好犯 mandible
3. 有 cortical expansion 及 local destruction 之傾向。
4. 於 X 光下為一 multilocular lesions
5. 通常為 solid lesion 少為 cystic lesion。
6. 當 unconfirmed diagnosis 時，curettage 若易進行並加上 electrocautery 未嘗不可，但 more aggressive technique is better when there is a confirmed diagnosis of ameloblastoma.

※ References:

1. Burstone, M.S. (1962) Enzyme Histochemistry. New York: Academic press.
2. Hartman, K.A. (1974) Granular-cell ameloblastoma. Oral surgery 40.
3. Mori, M. (1970) Histochemical evaluation of enzymes in ameloblastic tumors-acanthomatous and granular-cell ameloblastoma. J. Oral Surg 28.
4. Tandler, B & Rossi, E. (1977) Granular-cell ameloblastoma: Electron microscopic observations. J Oral Pathol 6.
5. Tskada, Y Le La Pava, S. & Picklen, J.W. (1965) Granular-cell ameloblastoma with metastasis the lung: Report of a case and review of the literature. Cancer 18.

# 栽 芽

