

泪腺腺样囊性癌临床治疗进展

刘琳, 宋国祥

作者单位: (300211) 中国天津市, 天津医科大学第二医院眼科
作者简介: 刘琳, 博士, 主治医师, 研究方向: 眼眶病、眼影像、眼病理。

通讯作者: 宋国祥, 教授, 研究方向: 眼眶病、眼影像. eyesgx@sina.com

收稿日期: 2013-08-02 修回日期: 2013-09-05

关键词: 泪腺; 腺样囊性癌; 化学治疗; 放射治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.10.18

引用: 刘琳, 宋国祥. 泪腺腺样囊性癌临床治疗进展. 国际眼科杂志 2013; 13(10): 2011-2013

Clinical progress of treatment for adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland

Lin Liu, Guo-Xiang Song

Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Guo-Xiang Song. Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China. eyesgx@sina.com

Received: 2013-08-02 Accepted: 2013-09-05

Abstract

• Adenoid cystic carcinoma (ACC) of lacrimal gland is the most common malignant epithelial lacrimal gland tumor. Excision alone shows unsatisfactory effect, which is easy to relapse and makes poor prognosis. This paper summarizes the clinical treatment for ACC of lacrimal gland, which covers the relevant domestic and international reports in recent years, including improved surgical approach, taking chemotherapy before and after surgery, radiotherapy . etc. Furthermore, treatment strategies for youth patients with ACC of lacrimal gland are reported and the diagnosis and treatment for ACC originated beyond lacrimal gland are analyzed. Above all, we may provide a broader way of thinking for ophthalmological clinicians.

• **KEYWORDS:** lacrimal gland; adenoid cystic carcinoma; chemotherapy; radiotherapy

Citation: Liu L, Song GX. Clinical progress of treatment for adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013; 13(10): 2011-2013

摘要

泪腺腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)是最常见的泪腺恶性上皮肿瘤, 单纯手术切除疗效不满意, 易复发, 预后差。我们总结近年来国内外报道的相关泪腺 ACC 的临床综合治疗手段, 包括改进手术入路、采取手术前后化学治疗、放射治疗等综合治疗方案, 特别还报告了青年泪腺 ACC 患者的治疗策略, 并分析了原发于泪腺以外 ACC 的诊断与治疗, 为眼科临床医生提供更广阔的思路。

0 引言

腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)是一种罕见的上皮细胞来源恶性肿瘤, 可以出现在各种部位的分泌腺体, 占头颈部恶性肿瘤的 1%^[1,2]。ACC 是最常见的泪腺恶性上皮性肿瘤, 占泪腺上皮肿瘤的 11%^[2,3] 和所有眼眶肿瘤的 1.6%^[2-7]。ACC 增长的特点是局部浸润和显著的骨转移以及外周神经浸润^[1], 故具有复发倾向, 并最终导致死亡^[3,4,6], 预后差^[7]。

ACC 的大体标本通常为灰白色实体肿块, 表面有结节, 无明显包膜或包膜不完整, 常侵犯周围组织, 切面呈灰白色或微黄色, 其间可伴有出血或坏死, 质脆。光学显微镜下, ACC 主要由导管上皮细胞和肌上皮细胞构成, 胞小而圆型, 核深染而胞浆较少, 群集成巢或条索状。目前临床上较多分为三型: (1) 腺样型, 又称筛状型, 癌巢中有许多大小不等呈筛孔状的囊样腔隙, 囊样间隙多由肌上皮细胞围绕, 其内充满嗜碱性黏蛋白; (2) 管状型: 癌细胞排列成细长管状结构, 由 2~3 层上皮细胞围绕而成, 内层为导管上皮, 外层为肌上皮细胞, 腔内可有嗜伊红分泌物; (3) 实体型: 肿瘤细胞排列紧密呈团块样, 形成圆形或不规则形实性癌巢, 中间有纤维间隔, 其内可有少量腔隙, 较大的团块内可出现坏死。由于腺样型和管状型结构常在同一肿瘤中同时出现, 故世界卫生组织又将其合并成腺样-管状型。

目前, 泪腺 ACC 传统的治疗方式是经穿吸或局部切除活检证实后, 行眶内容剜除术, 但此种治疗方法一直在国内外存在争议。因为 ACC 易侵犯骨壁, 骨壁既是天然屏障也是肿瘤最易侵犯和复发的部位, 手术很难将侵犯到骨壁的肿瘤细胞彻底去除, 少量的残留肿瘤细胞易导致复发。此外, 眶内容剜除术大大降低了患者的生活质量, 影响了美容与外观。目前常用的手术方法是扩大的局部切除术, 即手术切除可见的肿瘤组织连同周围的一部分正常组织, 电烙或凿除与肿瘤紧邻的部分骨壁, 以期尽可能清除残余之肿瘤细胞, 术后再辅以放疗或化疗等综合治疗措施。我们就泪腺 ACC 不同的治疗方法进展及疗效、并发症等作一综述。

1 化学治疗在泪腺 ACC 治疗中的应用

对于进展性泪腺 ACC, 有些学者建议应用颈动脉内化学治疗这一多模式的方法^[8-10]。其中, 眶内容术前经颈动脉内的细胞减容性化学治疗(IACC)被认为是一种潜在的治疗方法, 可以提高局部控制率以及无瘤生存率。经颈动脉内给药化学治疗的方法主要优势在于: (1) 可直接作

用于肿瘤区的血管系统,取得较佳的治疗效果;根据不同靶器官肿瘤细胞清除率的不同,经动脉给药的次数可多于经典的经静脉给药次数,同时该系统的毒副作用不会增加;(2)可使肿瘤体积缩小,利于手术;(3)可以诱导肿瘤细胞坏死,杀灭边界外的亚临床病变,减少局部复发,降低手术造成潜在瘤细胞播散的机会,利于手术完整切除肿瘤。泪腺 ACC 与涎腺恶性上皮肿瘤具有相似的胚胎发生过程和生物学行为,这些肿瘤对顺铂及盐酸阿霉素反应良好。Meldrum 等^[8]第一次报道颈动脉内化学治疗辅助治疗广泛侵及颅内的晚期泪腺 ACC,术前行导管经颈外动脉与眶吻合支注入顺铂,经颈内动脉到眼动脉注入同样药物,静脉注入阿霉素,1mo 后影像学检查证明术前化学治疗肿瘤缩小,眶内容物摘除术后标本证实肿瘤坏死,术后再辅以 55~60Gy 的放射治疗和静脉内顺铂和阿霉素的化学治疗,2 例患者分别随访 9.5a 和 7.5a,均无肿瘤复发。Tse 等^[10]提出了一组显著提高的有关术前应用 IACC 治疗患者的无瘤生存率的数据,统计数字显示,在 IACC 治疗组,5a 患者死亡率为 1.7%,而对照组的患者死亡率为 57.1%;IACC 治疗组的 5a 复发率为 23.8%,对照组为 71.4%。对照组的的治疗主要包括局部切除术或者眶内容切除术,包括或者不包括放射治疗。Tse 等同时报道了 IACC 的治疗也确实存在一定的毒性,包括系统性的、局部的、血管相关的毒性和并发症。

然而,Dodd 等^[11]在对涎腺复发性或转移性 ACC 的化学治疗以及分子靶向治疗中发现,ACC 对于化学治疗和分子治疗的反应率均较低,包括 KIT 和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)、人表皮生长因子-2(human epidermal growth factor-2,HER-2)、雌激素和孕酮受体、增殖核抗原(proliferating cell nuclear antigen,PCNA)、Ki-67 和 p53,bcl-2 和 sox-4 等基因。故我们仍需要进一步新的靶向分子的研究。

2 放射性粒子治疗在泪腺 ACC 治疗中的应用

有些学者还认为,局部粒子近距离放射治疗可用以替代眶内容物+外照射放射治疗^[12]。Shields 等^[13]曾经报道了 4 例 ACC,手术切除后放置¹²⁵I 粒子,平均剂量为 50Gy。其中 3 例随访肿瘤控制时间分别为 1,3,6a;另 1 例为复发性泪腺 ACC 行眶内容切除术,术中放置¹²⁵I 粒子进行近距离放射治疗,术后随访 10a 肿瘤未见复发。近日,Lewis 等^[14]也报道了 1 例界限相对清晰的泪腺 ACC,局部切除术后,于泪腺区术床放置放射性粒子,并给予眼眶区域小剂量外照射,术后随访 4a,未发现局部肿瘤复发。

张虹等^[15,16]在实验室的研究工作中,已经证实了放射性¹²⁵I 粒子对泪腺 ACC 组织的杀伤作用。天津医科大学第二医院眼科曾对 10 例泪腺 ACC 患者术后植入¹²⁵I 粒子,随访发现,仅有 1 例术后 8a 未见复发,其余患者均在术后不同时期肿瘤复发,甚至死亡,考虑肿瘤复发可能与¹²⁵I 粒子对肿瘤边缘的亚肿瘤区域照射剂量不足有关^[17]。

对于发病率较低的未成年 ACC 患者,Kerstin 等报道了 1 例光子放射治疗和 1 例肿瘤不完全切除术后碳照射^[18]。总的来说,光子放射治疗的剂量一般在 50Gy,碳照射的剂量为 18Gy;在最近的一项临床试验中,碳照射的剂量也能达到 24Gy,早期随访耐受性良好^[19]。对于未成年时期患者粒子治疗的潜在优势需要长期随访,根据碳照射和远距离放疗的对比经验,在未成年患者的临床随访

中,需要特别关注放射治疗本身导致的第二肿瘤的风险率^[20]。另外,依据涉及到的几项风险评估来看,粒子治疗较光子治疗有一定的优势,尤其是应用束状与扇形对比照射时^[21-23]。总之,长期随访才能全面评价放射性粒子治疗未成年 ACC 患者的疗效。

3 额颞部颅骨切除术在泪腺 ACC 手术治疗中的应用

Kevin 等^[24]报道了通过经眶颅入路的方式进行泪腺 ACC 切除术,其目的是同时切除眶内肿瘤组织,以及相邻的骨组织,以得到完整的切缘。手术成员包括眼科、耳鼻喉科、头颈外科以及神经外科医生。经冠状切口,通过额颞部颅骨切除术能够很好地暴露眶顶和眶外侧壁组织,通过颞骨和上、外侧眶缘进入受累的眶内组织;眶上部的骨切除术可以向后延伸至眶尖部,眶外侧的骨切除术可经颞骨以及蝶骨的一部分到达蝶骨大翼,术者可以通过眶内侧壁而接触到眶尖组织,包括视神经管和眶上裂等重要结构,切除完成后,所有的组织,包括眶内容组织和眼眶上壁和外壁全部被移除。眶壁可以应用骨组织重建。该研究认为,由于在狭小的眶内区域得到软组织的边界是困难的,对于中度或者高度进展的泪腺 ACC 患者,以眶上壁以及外侧壁作为手术的边界经颅眶的进路治疗泪腺 ACC 可获得不错的局部控制率,同时未出现严重的并发症。总之,通过去除眼眶骨质以获得完整的手术切缘应作为泪腺 ACC 切除术中常规的一部分,同时通过骨组织重建和游离组织的转移,也可以保留理想的外观。

Esmaeli 等^[6]报道了 20 例泪腺 ACC 患者经过不同方法治疗的结果,包括保留或去除骨骼的局部切除术,术后辅以或未进行放射治疗。总的来看,35% 患者局部复发,80% 患者远处转移,65% 患者死于其他疾病。无疾病中位生存时间为 18mo。Esmaeli 等得出结论,泪腺 ACC 预后较差,有效的局部治疗是困难的。Esmaeli 等^[7]后来又报道了 7 例局部蔓延的泪腺 ACC 患者接受了根治性手术。所有 7 例患者均进行了包括眶骨在内的眶内容切除术,5 例通过开颅入路,2 例通过额-眶-颞入路。所有患者均未局部复发,但是术后 12~32mo,5 例患者分别死于不同器官的远处转移。这些数据显示:额-眶-颞入路的泪腺 ACC 切除术可以提高局部控制率,然而并没有降低远处转移的风险。

4 原发于泪腺以外眼眶 ACC 的治疗启发

眼眶内原发于泪腺以外的 ACC 仅有个例报道。Lin 等^[25]报道了 1 例累及眶下壁以及下直肌的 ACC,但并无累及泪腺的病理证据。Venkitaraman 等^[26]报道了 1 例 51 岁男性、眶尖部 ACC 患者,经开颅切除术证实未侵及泪腺区。Ryan 等也报道了 1 例 53 岁女性、原发性眶尖部和海绵窦 ACC 患者,临床表现为进展性单眼视力丧失,通过全身系统性影像学检查以及泪腺活检,均未发现其它原始病灶^[27]。虽然泪腺大体标本并未受累,作者仍认为应进行泪腺活检的原因有两方面:一是泪腺是眼眶 ACC 最常见的来源;二是既往文献^[28]有报道:1 例累及眶尖、海绵窦的 ACC,该患者肉眼观察泪腺正常,经镜检发现 ACC 细胞侵犯泪腺。可能的原因是该肿瘤起源于眼眶后部、内部的副泪腺组织或者活检取材本身未检测到肿瘤细胞。因此,经肉眼或镜检泪腺未受累及并不能除外眼眶其它部位 ACC 的可能性。对于具有侵袭性的眼眶肿瘤,如具有易复发、颅内蔓延、远期的远处转移等倾向,必须高度怀疑 ACC 的可能性。

综上所述,泪腺 ACC 的临床治疗仍是全球眼眶肿瘤医生公认的焦点和棘手问题之一,通过上述的总结与分析,我们相信,通过改善手术入路,不断改进化疗的给药方式,发现新的靶向治疗分子,以及采用放射治疗的方式,通过寻求不同的放射源和放射手段,都将作为临床综合治疗眼眶 ACC 的探究方向。

参考文献

- Gormley WB, Sekhar LN, Wright DC, et al. Management and long-term outcome of adenoid cystic carcinoma with intracranial extension: a neurosurgical perspective. *Neurosurgery* 1996;38(6):1105-1113
- Lee JI, Kim YZ, Lee EH, et al. Skull base invasion of adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland; a case report. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;44:273-276
- Rapidis AD, Givalos N, Gakiopoulou H, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Clinicopathological analysis of 23 patients and review of the literature. *Oral Oncol* 2005;41:328-335
- Ahmad SM, Esmali B, Williams M, et al. American Joint Committee on Cancer classification predicts outcome of patients with lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Ophthalmology* 2009;116:1210-1215
- Bernardini FP, Devoto MH, Croxatto JO. Epithelial tumors of the lacrimal gland; an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:409-413
- Esmali B, Ahmadi MA, Youssef A, et al. Outcomes in patients with adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004;20:22-26
- Esmali B, Golio D, Kies M, et al. Surgical management of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006;22:366-370
- Meldrum ML, Tse DT, Benedetto P. Neoadjuvant intracarotid chemotherapy for treatment of advanced adenocystic carcinoma of the lacrimal gland. *Arch Ophthalmol* 1998;116:315-321
- Bartley GB, Harris GJ. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: is there a cure...yet? *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2002;18:315-318
- Tse DT, Benedetto P, Dubovy S, et al. Clinical analysis of the effect of intraarterial cytoreductive chemotherapy in the treatment of lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2006;141:44-53
- Dodd RL, Slevin NJ. Salivary gland adenoid cystic carcinoma: A review of chemotherapy and molecular therapies. *Oral Oncology* 2006;42:759-769
- Combs SE, Kessel KA, Herfarth K, et al. Treatment of pediatric patients and young adults with particle therapy at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): establishment of workflow and initial clinical data. *Radiat Oncol* 2012;7:170
- Shields JA, Shields CL, Freire JE, et al. Plaque radiotherapy for

- selected orbital malignancies: preliminary observations: the 2002 Montgomery lecture, part 2. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2003;19:91-95
- Lewis KT, Kim D, Chan WF, et al. Conservative treatment of adenoid cystic carcinoma with plaque radiotherapy: a case report. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2010;26(2):131-133
 - 张虹,林婷婷,张蕾. 组织内植入¹²⁵I 粒子治疗腺样囊性癌后超微结构变化. *国际眼科杂志* 2009;9(12):2307-2309
 - 张虹,林婷婷,张蕾. 放射性¹²⁵I 粒子对泪腺腺样囊性癌组织杀伤作用的观察. *中华实验眼科杂志* 2011;29(9):825-829
 - 林婷婷,何彦津,张虹,等. 眼眶 ACC 的治疗与预后分析. *中华眼科杂志* 2009;45(4):311-315
 - Schulz - Ertner D, Nikoghosyan A, Didinger B, et al. Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation therapy techniques. *Cancer* 2005;104:338-344
 - Jensen AD, Nikoghosyan A, Windemuth - Kieselbach C, et al. Combined treatment of malignant salivary gland tumors with intensity - modulated radiation therapy (IMRT) and carbon ions: COSMIC. *BMC Cancer* 2010;10:546
 - Bettega D, Calzolari P, Hessel P, et al. Neoplastic transformation induced by carbon ions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:861-868
 - Brodin NP, Rosenschold PM, Aznar MC, et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncol* 2011;50:806-816
 - Kozak KR, Adams J, Krejcarek SJ, et al. A dosimetric comparison of proton and intensity - modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:179-186
 - Chung CS, Keating N, Yock T, et al. Comparative analysis of second malignancy risk in patients treated with proton therapy versus conventional photon therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;72:S8
 - Wilson KF, Ward PD, Spector ME, et al. Orbitocranial approach for treatment of adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120(6):397-400
 - Lin SC, Kau HC, Yang CF, et al. Adenoid cystic carcinoma arising in the inferior orbit without evidence of lacrimal gland involvement. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2008;24:74-76
 - Venkitaraman R, Madhavan J, Ramachandran K, et al. Primary adenoid cystic carcinoma presenting as an orbital apex tumor. *Neuro Ophthalmol* 2008;32:27-32
 - Walsh RD, Vagefi MR, McClelland CM, et al. Primary adenoid cystic carcinoma of the orbital apex. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2013;29(1):e33-35
 - Tse DT, Benedetto P, Morcos JJ, et al. An atypical presentation of adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Am J Ophthalmol* 2006;141:187-189