

晚期泪腺癌的临床治疗分析

桂琳¹,何小慧¹,侯立杰²,皮金萍²,丛霄霞²(1. 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院暨国家癌症中心肿瘤内科,北京 100021; 2. 北京市三环肿瘤医院肿瘤内科,北京 100121)

[摘要] **目的:** 探讨临床少见、目前尚无标准治疗方案的晚期泪腺癌的临床表现及治疗方法,以提高对晚期泪腺癌诊治的认识。**方法:** 回顾性分析中国医学科学院肿瘤医院 2007 年 1 月至 2016 年 3 月收治的 6 例晚期泪腺癌患者临床资料。**结果:** 6 例患者均为男性(33~66 岁),中低分化腺癌 4 例、腺样囊性癌 2 例。泪腺肿瘤平均最长径为(3.3±0.5) cm,4 例侵犯眶壁骨质。在泪腺癌病灶完全切除及放疗后,6 例患者均出现远处转移,其中 5 例骨转移、4 例肺转移、2 例远处淋巴结转移、皮肤和肝转移各 1 例。6 例患者均接受化疗,5 例患者一线采用紫杉醇联合顺铂方案,1 例患者一线采用顺铂联合替吉奥方案;治疗后仅 1 例获得缓解,2 例稳定,3 例进展。其中 1 例三线化疗失败的患者应用阿帕替尼治疗取得部分缓解,无进展生存期达 6.1 个月,不良反应包括高血压、手足综合征、腹泻和咯血,对症治疗后均好转。**结论:** 分化较差和局部侵犯范围广泛的泪腺癌患者易发生远处转移,骨和肺为常见转移部位。紫杉醇联合顺铂方案化疗疗效欠佳,阿帕替尼用于晚期泪腺癌的治疗值得进一步研究。

[关键词] 晚期泪腺癌;临床特征;阿帕替尼;治疗

[中图分类号] R739.5; R730.51; R967

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)05-0698-05

Advanced lacrimal gland carcinoma: clinical characteristics and treatment analysis of six cases

GUI Lin¹, HE Xiaohui¹, HOU Lijie², PI Jinping², Cong Xiaoxia²(1. Department of Medical Oncology, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Department of Medical Oncology, Beijing Sanhuan Cancer Hospital, Beijing 100121, China)

[Abstract] **Objective:** Advanced lacrimal gland carcinoma is rare and there is no standard treatment regimen. To analyze the clinical presentation and treatment of advanced lacrimal gland carcinoma, in order to improve the understanding of this rare disease. **Methods:** Six patients with advanced lacrimal gland carcinoma were treated in our hospital between October 2007 and March 2016. The clinical and follow-up data were analyzed retrospectively. **Results:** All the patients were male (33-66 years old), including four cases of moderately or poorly differentiated adenocarcinoma and two cases of adenoid cystic carcinoma. The average longest diameter of lacrimal gland tumor was (3.3±0.5) cm, and in four cases the tumor infiltrated the bone of orbital wall. After complete resection of lacrimal gland lesions, distant metastasis appeared in all 6 cases. Bone metastasis was observed in five cases, lung in four, distant lymph node in 2, and skin and liver in 1 case, respectively. Chemotherapy was documented in 6 patients, from whom 5 received cisplatin plus paclitaxel regimen as the first-line chemotherapy and partial response was observed in 1, stable disease in 2 and progression disease in 3. One patient failed three lines of chemotherapy regimens was treated with apatinib as the fourth line therapy and achieved a partial response with a progression-free survival of 6.1 months. The adverse events related with apatinib were hand-foot syndrome, hypertension, diarrhea and hemoptysis, which were all manageable. **Conclusion:** Poor differentiation and wide local invasion are the risk factors for distant metastases in lacrimal gland carcinoma patients. Bone and lung were common sites of metastases. For patients with metastatic disease, chemotherapy has a limited role, but apatinib may represent an effective therapeutic option and deserves further study.

[Key words] advanced lacrimal gland carcinoma; clinical characteristics; apatinib; treatment

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(5): 698-702. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.019]

[作者简介] 桂琳(1978-),女,湖北武汉人,博士,主治医师,主要从事恶性肿瘤的内科治疗研究,E-mail:guilindocor@126.com

[通信作者] 何小慧(HE Xiaohui, corresponding author),E-mail:xiaohuih2008@163.com

泪腺上皮性肿瘤在眼眶肿瘤中占 8% ~ 16%, 其中良性病变约占 60%, 恶性病变(泪腺癌)约占 40%^[1-2]。泪腺癌临床较少见, 恶性程度较高, 5 年生存率约为 50%^[3]。对于病变局限的患者, 根治性手术及术后放疗是唯一可能的治愈方法。发生远处转移的晚期泪腺癌患者, 不能通过手术和放疗等局部治疗手段治愈, 国际上尚无标准的化疗方案, 国内外文献中多为个案报道, 系统的临床诊治分析少见。

血管新生是恶性肿瘤发生与发展过程中关键的步骤, 抑制肿瘤血管新生已成为重要的肿瘤治疗新策略。阿帕替尼(apatinib)是一种口服小分子血管生成抑制剂, 该药已获得 CFDA 的批准, 单药用于晚期胃癌或胃食管结合部腺癌三线及三线以上治疗。

本研究报告了 6 例发生远处转移的晚期泪腺癌患者, 总结其临床表现和诊治特点; 详细介绍了 1 例多程化疗后失败后阿帕替尼治疗有效的晚期泪腺癌患者的诊治经过, 并进行相关文献复习, 旨在拓展对晚期泪腺癌临床诊治的认识。

1 资料与方法

1.1 病例资料

以 2007 年 10 月至 2016 年 3 月于我院诊治的 6 例具有完整检查和治疗记录的晚期泪腺癌患者为研究对象, 均经手术获取标本明确病理诊断, 术后均出

现远处转移。6 例患者的临床特征见表 1。

1.2 随访

根据患者就诊记录进行随访, 无记录或记录不全者以电话、电子邮件或信函方式完成随访; 随访截至 2016 年 6 月 18 日, 中位随访时间为 14.5(3.2 ~ 22.6)个月。

2 结果

2.1 晚期泪腺癌患者的临床特点

本组患者共 6 例, 均为男性, 诊断泪腺癌的年龄 36 ~ 66 岁, 平均(47.5 ± 13.0)岁。原发病变位于右侧 4 例、左侧 2 例, 临床症状包括眼球突出(5 例)、疼痛(4 例)、复视(2 例)和视力下降(1 例)。出现症状至就诊的时间为 1 ~ 13 个月, 平均(5.4 ± 4.1)个月。6 例患者肿瘤均经手术切除病理诊断泪腺癌, 病理亚型包括: 中低分化腺癌 4 例, 腺样囊性癌 2 例。肿瘤最大径 2.6 ~ 3.9 cm, 平均(3.3 ± 0.5)cm。6 例患者中 4 例出现眶壁骨骼侵犯, 3 例眼肌侵犯, 1 例视神经侵犯。6 例患者中, 5 例行泪腺区肿瘤完全切除术, 1 例因病变广泛行眶内容物剜除术。6 例患者中, 5 例行术后辅助放疗, 无患者行术后辅助化疗。1 例患者(例 3)在术后放疗后 7 个月出现眶内复发, 再次手术切除病变。详见表 1。

表 1 晚期泪腺癌患者的临床特征

Tab. 1 Clinical characteristics of patients with advanced lacrimal gland carcinoma

No.	Age/Gender	Pathological subtype	Postoperative treatment	Disease-free survival(t/month)	Metastatic site
1	42/M	Poorly differentiated adenocarcinoma	RT	17.6	Bone, lung
2	68/M	Poorly differentiated adenocarcinoma	-	23.5	Bone, Lung, LN
3	41/M	Poorly differentiated adenocarcinoma	RT	11.6	Bone, Lung, Skin
4	45/M	ACC	RT	108.9	Bone, Lung, LN
5	45/M	ACC	RT	51.3	Liver
6	62/M	Moderately differentiated adenocarcinoma	RT	2.3	Bone, LN

ACC: Adenoid cystic carcinoma; LN: Lymph nodes; M: Male; RT: Radiotherapy

6 例泪腺癌患者均在泪腺癌原发病变切除术后发现远处转移。诊断远处转移的年龄为 41 ~ 68 岁, 平均为(50.5 ± 11.5)岁。4 例腺癌患者原发灶切除术至诊断远处转移的时间为 2.3 ~ 23.5 个月, 平均为(13.8 ± 9.0)个月。2 例腺样囊性癌患者分别于术后 51.3 个月及 108.9 个月出现远处转移。在出现相关症状后发现远处转移者 2 例(例 1 为骨痛, 例 3 为胸痛和皮肤结节), 无相关症状通过影像学复查

发现远处转移者 4 例。远处转移的部位包括: 骨(5 例)、肺(4 例)、纵隔及肺门淋巴结(2 例)、肝脏(1 例)和皮肤(1 例)。4 例患者为多个器官转移, 2 例患者转移局限于单个器官, 但亦为多发转移。6 例患者均行血肿瘤标志物 CEA 和 CA125 检查, 2 例 CA125(例 3、例 4)异常升高。

2.2 治疗过程

本组患者诊断远处转移后接受的治疗包括化疗、

靶向治疗、放疗和射频消融治疗。6例患者在明确转移后均首先接受化疗(表2)。5例患者一线采用紫杉醇联合顺铂方案化疗2~6周期,最佳疗效1例PR、1例SD、3例PD。1例患者一线采用顺铂联合替吉奥方案化疗6周期,最佳疗效SD。全组患者一线化疗的无进展生存期(progression-free survival, PFS)为3个月(1.5~6.2个月)。

一线化疗进展后,2例患者行骨转移灶姑息放疗,1例患者行肺转移灶射频消融治疗。仅在一线治疗中取得PR的1例患者接受解救化疗(例3),行培美曲塞+奈达铂+沙利度胺方案化疗,最佳疗效SD;再次进展后行聚乙二醇化脂质体多柔比星+替吉奥胶囊+博莱霉素方案化疗,疗效评价PD。患者体力状况不佳,但仍有强烈治疗意愿。行右肺转移灶活检病理检测,免疫组化:AE1/AE3(+++), TTF-1(-), CD117(-), ki-67 30%, VEGF(++), EGFR(+), HER-2(+)(图1);分子病理检测:未显示EGFR及

KRAS基因突变。四线应用阿帕替尼500 mg口服,1次/日;服药6、12及18周复查CT,疗效评价PR。服药24周复查胸CT(图2),右侧胸腔再次出现胸腔积液,疗效评价PD, PFS达6.1个月;但患者右肺门转移淋巴结和皮肤病变仍控制良好,故继续口服阿帕替尼。患者服用阿帕替尼期间,密切监测相关不良反应:(1)服药1个月时出现2级手足皮肤反应,外用康复新液1个月后症状消失;(2)服药2个月时出现2级腹泻(4~5次/日),无脱水表现,应用地衣芽孢杆菌活菌胶囊0.5 g口服3次/日可缓解,持续约1个月后症状消失;(3)服药3个月时出现3级高血压,最高210/110 mmHg,口服氨氯地平(5 mg qd)联合厄贝沙坦(150 mg qd)后2 d内血压控制于110~120/70~80 mmHg;(4)服药5个半月时出现咯血,量约2 ml,口服云南白药胶囊0.5 g/次,4次/日,当天咯血消失,此后未再出现咯血。服药过程中无乏力加重、腹痛、消化道出血、蛋白尿,无血常规及生化指标异常。

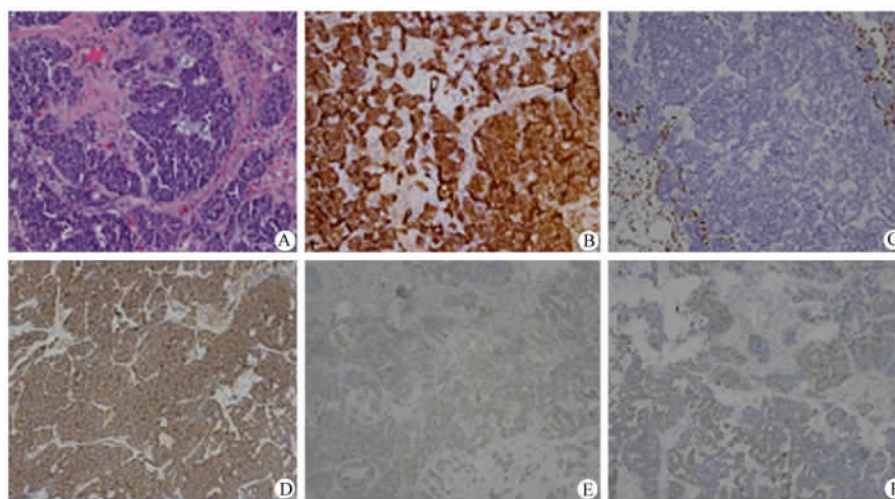


图1 肺转移灶组织病理学及免疫组化染色(×400)

Fig. 1 Histopathological and immunohistochemical staining of pulmonary metastatic lesion(×400)

A: H-E staining, high magnification; B: Immunohistochemistry, AE1/AE3(+++); C: Immunohistochemistry, TTF-1(-); D: Immunohistochemistry, VEGF(++); E: Immunohistochemistry, EGFR(+); F: Immunohistochemistry, HER-2(+)

2.3 患者生存及预后情况

本组6例患者均获得随访资料。截至至末次随访时间,2例泪腺腺癌患者分别于出现远处转移后13.2和16.5个月因疾病进展死亡;其余4例患者带瘤生存。

3 讨论

泪腺癌主要的病理亚型包括腺样囊性癌、多形性腺癌和腺癌。腺样囊性癌最为常见,占泪腺癌的60%~70%,5年生存率为40%~50%^[3]。腺癌在

欧美占泪腺癌的5%~15%^[46];而在我国的比例相对较高,占10%~20%^[7-8],5年生存率为30%~40%^[3]。本组6例晚期泪腺癌患者中4例为中低分化腺癌,另外2例为腺样囊性癌,提示分化较差的腺癌恶性程度更高、更易发生远处转移。

不同亚型的泪腺癌临床症状类似,主要表现为眼球突出,肿瘤浸润泪腺周围软组织、神经和肌肉导致的疼痛、复视和视力降低等症状;此外,肿瘤可对眼眶骨壁产生破坏。本组6例患者在出现眼部症状后的5.4个月左右就诊,与以往研究相近^[7-8]。然而

肿瘤最长径平均值已达(3.3 ± 0.5)cm,4 例病变侵犯眼眶骨、眼外肌或视神经,总体术后病理分期较晚。虽然患者在术后接受了放疗,但仍然在局部治疗后出现远处转移。局部侵犯范围广的泪腺癌侵袭性强,易出现远处转移。

泪腺腺样囊性癌远处转移通常较晚出现,而腺癌最易发生早期全身转移^[3]。本组患者中2 例腺样囊性癌在手术4 年后发生远处转移,而4 例腺癌患

者的远处转移均在术后近2 年即发生,与文献^[3]报道一致。本组6 例晚期泪腺癌患者中,骨和肺为最常见的转移器官。提示泪腺癌术后患者若出现骨骼疼痛或呼吸系统症状,应行相应检查以及及时发现远处器官转移。4 例患者在无相关症状例行常规影像学复查时发现远处转移,提示泪腺癌术后患者应坚持定期影像学复查,以及早发现远处转移。

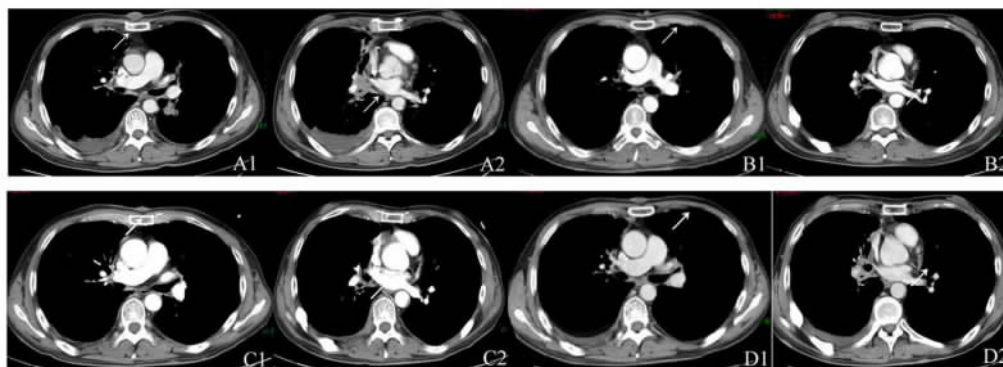


图2 阿帕替尼治疗过程中胸CT变化(病变包括胸壁皮肤转移灶和右肺门淋巴结及右侧胸腔积液)

Fig. 2 Chest CT changes in the treatment of apatinib (metastatic lesions including skin lesions on the chest wall, right hilum lymph nodes and right pleural effusions)

A: Chest CT before apatinib treatment; B: Chest CT on weeks 6 of apatinib treatment; C: Chest CT on weeks 12 of apatinib treatment; D: Chest CT on weeks 24 of apatinib treatment

表2 晚期泪腺癌患者出现远处转移后的治疗

Tab.2 Treatment for metastatic diseases in patients with advanced lacrimal gland carcinoma

No.	Treatment	Chemotherapy regimens and reponse	Survival/follow-up (t/month)	Status
1	CT + RT	PTX + DDP; PD	13.2	Died
2	CT	Cisplatin + S1; SD	16.5	Died
3	CT + Targeted therapy	First-line: PTX + DDP; PR Second-line: Pemetrexed + nedaplatin; PD Third-line: PLD + bleomycin + S1; PD; Fourth-line: apatinib; PR	22.5	A-WD
4	CT + RFA	PTX + DDP; PD	19.6	A-WD
5	CT	PTX + DDP; PD	3.8	A-WD
6	CT + RT	PTX + DDP; PD	10.8	A-WD

A-WD: Alive with disease; CT: Chemotherapy; DDP: Cisplatin; PTX: Paclitaxel; PLD: Pegylated liposomal doxorubicin; RT: Radiotherapy; RFA: Radiofrequency ablation; S1: Tegafur gimeracil oteracil potassium capsule

由于泪腺癌发病率低等原因,目前尚无标准的治疗方案。Tes 等^[9-10]的一系列研究显示,术前经肿瘤供血动脉注射顺铂联合经外周静脉注射多柔比星,可提高保留眼球的可能性、提高局部控制率和长

期无病生存率。另有报道^[3]显示,术前经外周静脉注射顺铂和5-氟尿嘧啶也可使泪腺癌病变缩小,而眼球坏死等不良反应更低。此外,Meel 等^[12]报道,泪腺癌患者根治术后采用顺铂联合多柔比星全身辅

助化疗可获得长期无病生存。有远处转移的晚期泪腺癌罕有报道, 化学药物治疗可选择在术前或辅助化疗有效的药物, 如顺铂、多柔比星或 5-氟尿嘧啶。此外, 紫杉醇类药物在头颈部鳞癌的治疗中有明确疗效, 且毒副作用较轻, 也可用于晚期泪腺癌的治疗。但在本项小样本研究中, 5 例晚期泪腺癌接受紫杉醇联合顺铂方案化疗仅 1 例有效, 提示该方案治疗晚期泪腺癌疗效欠佳, 应探索其他新药和新的化疗方案。

近期, 泪腺癌相关肿瘤驱动基因的研究结果, 为泪腺癌的靶向治疗提供了理论基础。一些研究^[6,12]发现, 在泪腺癌患者中存在 Her-2 蛋白过表达。Dennie 等^[6]报道, 一例 Her-2 过表达的转移性泪腺癌患者接受拉帕替尼治疗后获得部分缓解。Bell 等^[13]发现, 在 24 例泪腺癌患者中 10 例出现 *KRAS* 基因突变, 2 例出现 *NRAS* 基因突变, 提示在 *RAS* 基因突变的泪腺癌患者中可试用针对于 EGFR-RAS-RAF 通路的靶向治疗。此外, VEGF 在头颈部腺样囊性癌中高度表达, 其表达与肿瘤大小、血管侵犯、复发、转移及更差的临床结局均相关^[14]。在多靶点血管生成抑制剂 AG-013736 的 I 期研究中, 1 例腺样囊性癌患者取得 PR^[14]。

在本研究中, 1 例 3 线化疗失败的晚期泪腺癌患者接受阿帕替尼治疗取得 PR。该患者右肺转移灶活检病理检测, 未见 *EGFR* 和 *KRAS* 基因突变, 未见 HER-2 蛋白过表达, *EGFR* 蛋白仅仅弱表达, 但发现 VEGF⁺⁺。抗血管生成药物贝伐单抗和血管内皮抑素与化疗联合应用后, 患者一般情况不佳, 难以耐受化疗, 遂四线治疗采用 VEGFR-2 抑制剂阿帕替尼单药治疗, 取得 PR, 且 PFS 达 6.1 个月, 不良反应主要包括高血压、手足皮肤综合征、腹泻和咯血, 对症治疗后均得到控制, 上述不良反应未导致阿帕替尼停药或减量。

综上, 本研究显示分化较差的腺癌和局部侵犯范围广的泪腺癌患者易发生远处转移, 骨和肺为常见转移部位; 晚期泪腺癌紫杉醇联合顺铂方案疗效欠佳, 阿帕替尼在晚期泪腺癌治疗中的价值值得进一步探索。

[参 考 文 献]

[1] 彦津, 宋国祥, 丁莹. 3 467 例眼眶占位性病变的组织病理学分类 [J]. 中华眼科杂志, 2002, 38(7): 396-399.
 [2] 戴京, 孙宪丽, 李彬, 等. 8 673 例眼附属器增生性改变及肿瘤组织的病理分析 [J]. 中华眼科杂志, 1999, 35(4): 258-261.
 [3] WOO K I, KIM Y D, SA S H. Current treatment of lacrimal gland

carcinoma [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2016, 27(5): 449-456. DOI:10.1097/ICU.0000000000000301.

- [4] MALLEEN-ST CLAIR J, ARSHI A, TAJUDEEN B, et al. Epidemiology and treatment of lacrimal gland tumors: a population-based cohort analysis [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 140(12): 1110-1116. DOI:10.1001/jamaoto.2014.2846.
 [5] ANDREOLI MT, AAKALU V, SETABUTR P. Epidemiological trends in malignant lacrimal gland tumors [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152(2): 279-283. DOI: 10.1177/0194599814556624.
 [6] DENNIE T. Metastatic, Herher-2 amplified lacrimal gland carcinoma with response to lapatinib treatment [J/OL]. *Case Rep Oncol Med*, 2015, 2015:262357 [2016-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4332983/>. DOI:6. DOI: 10.1155/2015/262357. PMID: 25722902
 [7] 曾婕, 李彬, 史季桐, 等. 298 例泪腺上皮性肿瘤临床特征及组织病理学分析 [J]. 中国实用眼科杂志, 2005, 23(11): 1164-1169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2005.11.005.
 [8] 阮歌, 孙丰源, 林锦镛, 等. 泪腺上皮性肿瘤 113 例临床病理学分析 [J]. 中国实用眼科杂志, 2010, 28(10): 1074-1076. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2010.10.008.
 [9] TSE D T, BENEDETTO P, DUBOVY S, et al. Clinical analysis of the effect of intraarterial cytoreductive chemotherapy in the treatment of lacrimal gland adenoid cystic carcinoma [J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141(1): 44-53. DOI:10.1016/j.ajo.2005.08.068.
 [10] TSE D T, KOSSLER A L, FEUER W J, et al. Long-term outcomes of neoadjuvant intra-arterial cytoreductive chemotherapy for lacrimal gland adenoid cystic carcinoma [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(7):1313-1323. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.01.027.
 [11] MEEL R, PUSHKER N, BAKHSHI S. Adjuvant chemotherapy in lacrimal gland adenoid cystic carcinoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53(6):1163-1164. DOI:10.1002/pbc.22175.
 [12] ZHU M M, CUI H G, TENG X D. GCDPF-15, AR, and Her-2 as biomarkers for primary ductal adenocarcinoma of the lacrimal gland: a Chinese case and literature review [J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8:1017-1024 [2016-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435050/>. DOI: 10.2147/OTT.S82168.
 [13] BELL D, SNEGOWSKI M C, WANI K, et al. Mutational landscape of lacrimal gland carcinomas and implications for treatment [J/OL]. *Head Neck*, 2016, 38(Suppl 1): E724-E729 [2016-08-30]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.24078/abstract>. DOI:10.1002/hed.24078.
 [14] LE TOURNEAU C, RAZAK A R, LEVY C, et al. Role of chemotherapy and molecularly targeted agents in the treatment of adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland [J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(11):1483-1489. DOI: 10.1136/bjo.2010.192351.

[收稿日期] 2016-08-26 [修回日期] 2016-09-10
 [本文编辑] 韩丹