

涎腺腺样囊性癌远处转移规律及其影响因素分析

王佳峰, 谭卓, 邵岚, 蒋烈浩, 黄煜庆, 葛明华

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 探讨涎腺腺样囊性癌(salivary adenoid cystic carcinoma, SACC)远处转移的影响因素及其对预后的影响, 为其合理治疗提供依据。[方法] 回顾性分析 122 例 SACC 的临床和随访资料, 分析远处转移的影响因素。计数资料采用 χ^2 检验或精确概率法, Kaplan-Meier 法计算生存率, 组间比较采用 Log-rank 对数秩检验, Cox 比例风险模型进行多因素分析。[结果] 中位随访时间 86 个月, 随访过程中 36 例(29.5%)发现远处转移, 其中 31 例(86.1%)出现肺转移。单因素分析显示临床分期、淋巴结转移、切缘状况和病理分级是远处转移的影响因素($P < 0.05$)。Cox 模型多变量分析显示淋巴结转移和阳性切缘是 SACC 无远处转移生存时间的独立影响因素($P < 0.05$)。有远处转移 SACC 的 5、10 年生存率分别为 61.1%、23.4%, 无远处转移 SACC 的 5、10 年生存率分别为 84.9%、68.9%, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。接受了化疗的远处转移 SACC 患者的 5、10 年生存率分别为 72.7%、38.8%, 而未接受后续化疗的远处转移 SACC 患者的 5、10 年生存率分别为 56.0%、18.4%, 但差异无统计学意义($P = 0.213$)。[结论] SACC 容易发生远处转移, 尤其是肺转移, 其中淋巴结转移和阳性切缘是 SACC 发生远处转移重要的风险因素。远处转移 SACC 缺乏有效治疗手段, 预后较差, 化疗并不能改善其预后。

关键词: 涎腺; 腺样囊性癌; 远处转移; 化疗

中图分类号: R739.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)04-0290-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.04.B008

Distant Metastasis Pattern and Related Risk Factors of Salivary Adenoid Cystic Carcinoma

WANG Jia-feng, TAN Zhuo, SHAO Lan, et al.

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Objective] To investigate the risk factors of distant metastasis in patients with salivary adenoid cystic carcinoma (SACC) and their influence on prognosis, providing a reference for treatment. [Methods] Clinical and follow-up data of 122 patients with SACC were reviewed. Continuous variables were analyzed using χ^2 test or Fisher's exact test. Patient survival was analyzed using Kaplan-Meier method. Log-rank test was used for intergroup comparison, and Cox proportional hazards model for multivariate analysis. [Results] The median follow-up duration was 86 months. Distant metastasis occurred in 36(29.5%) patients, including lung metastasis in 31(86.1%) patients. Univariate analysis showed that clinical stage, lymph node metastasis, pathological grade, and surgical margin status were significantly associated with distant metastasis of SACC(all $P < 0.05$). Cox model multivariate analysis showed that lymph node metastasis and positive margin were independent risk factors of the distant metastasis-free survival of SACC patients. The 5- and 10-year overall survival (OS) rates were significantly lower in patients with distant metastasis than in patients without distant metastasis(5-year OS rate: 61.1% vs. 84.9%, $P < 0.001$; 10-year OS rate: 23.4% vs. 68.9%, $P < 0.001$). Among patients with distant disease, the 5- and 10-year survival rates were similar between patients treated with and without chemotherapy($P = 0.213$). [Conclusions] SACC patients are prone to distant metastasis, especially lung metastasis. Lymph node metastasis and positive surgical margin are important risk factors for distant metastasis. The prognosis of SACC with distant disease is poor. No effective treatment, such as chemotherapy, is available for this disease to date.

Subject words: salivary gland; adenoid cystic carcinoma; distant metastasis; chemotherapy

涎腺腺样囊性癌 (salivary adenoid cystic carcinoma, SACC)

基金项目: 浙江省自然科学基金(LY14H160014)

通讯作者: 葛明华, 副院长, 主任医师, 硕士; 浙江省肿瘤医院头颈外科, 杭州市拱墅区半山东南路 1 号(310022); E-mail: gemingh@163.com

收稿日期: 2017-02-05 **修回日期:** 2017-03-18

约占头颈恶性肿瘤的 3%~5%, 是涎腺第二大恶性肿瘤, 该肿瘤生长缓慢, 带瘤生存时间较长, 但容易出现远处转移。目前关于 SACC 远处转移的影响因素以及治疗仍有争论, 本研究通过回顾性

分析 122 例 SACC, 探讨其远处转移规律及其对预后的影响, 为其合理治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般情况

回顾性分析了 1999 年 1 月至 2011 年 12 月期间浙江省肿瘤医院住院治疗的 SACC 患者, 入选标准: (1) 初治患者; (2) 均行手术为主的治疗; (3) 组织病理学证实为 SACC。符合入选标准者共 127 例, 其中 2 例初诊时合并第二原发癌, 3 例病历或随访资料不完整未纳入研究, 最终纳入研究 122 例。

入组患者男性 48 例, 女性 74 例, 男女比例 0.65:1; 年龄 23~78 岁, 中位年龄 50 岁。大涎腺来源 46 例 (37.7%), 其中腮腺 19 例, 颌下腺 21 例, 舌下腺 6 例; 小涎腺来源 76 例 (62.3%), 其中鼻腔鼻窦 39 例, 口腔 32 例, 口咽 5 例。所有患者术前均行头颈部原发灶部位以及胸部 CT 检查, 按照第 7 版 A-JCC 分期标准进行 TNM 分期, I 期 16 例 (13.1%), II 期 25 例 (20.5%), III 期 32 例 (26.2%), IV 期 49 例 (40.2%), 见 Table 1。参照 Szanto 标准^[1]将病理类型分为 3 级: 第一级, 肿瘤只有筛孔状或(和)小管型, 无实体型成分; 第二级, 肿瘤只有筛孔状或筛孔状为主, 混有<30%的实体型区域; 第三级, 肿瘤以实体型为主; 本组第一级 68 例 (55.7%), 第二级 33 例 (27.0%), 第三级 21 例 (17.2%)。有神经侵犯 72 例 (59.0%), 无神经侵犯 50 例 (41.0%); 有脉管内瘤栓 33 例 (27.0%), 无脉管内瘤栓 89 例 (73.0%)。阳性或切缘不够(小于 5mm)25 例 (20.9%), 切缘阴性 81 例 (65.9%), 16 例 (13.2%) 切缘无法评估, 见 Table 2。

Table 1 Distribution of cTNM stage of 122 cases with SACC

Stage	N ₀	N ₁	N ₂	Total
T ₁	16	0	0	16
T ₂	25	0	0	25
T ₃	31	1	2	34
T ₄	40	4	3	47
Total	112	5	5	122

1.2 治疗方法

全组 122 例均行以根治为目的的手术治疗, 对 cN+ 患者行治疗性颈淋巴结清扫, 对 cN- 患者是否行颈淋巴结清扫由主刀医师根据临床病理因素综合

判断, 最终行颈淋巴结清扫 57 例 (46.7%), 其中治疗性颈清扫 10 例, 预防性颈清扫 47 例。主要对分期较晚(III 期或 IV 期)、有周围神经侵犯、切缘阳性患者行术后放疗, 本组 75 例 (61.5%) 接受了术后放疗或放化疗, 采用 ⁶⁰Co 或直线加速器, 外照射, 剂量为 40~70Gy, 平均 65Gy。

1.3 随访及统计学处理

自手术之日开始随访, 随访至患者死亡日期或截止日期 2016 年 12 月 31 日, 随访时间 5~195 个月, 中位随访 86 个月。应用 SPSS13.0 for Windows 软件包建立数据库进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验或精确概率法, Kaplan-Meier 法计算生存率和无远处转移生存率, 预后价值判断采用 Log-rank 对数秩检验, Cox 比例风险模型进行多因素分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 远处转移情况

随访过程中共 36 例患者 (29.5%) 出现远处转移, 来源于大涎腺 14 例 (30.4%), 其中腮腺 4 例, 颌下腺 7 例, 舌下腺 3 例; 小涎腺 22 例 (28.9%), 其中口腔 8 例, 口咽 3 例, 鼻腔鼻窦 11 例。36 例远处转移 SACC 中, 31 例 (86.1%) 出现肺转移, 其中 28 例仅出现肺转移, 3 例肺转移合并其他位置转移; 5 例仅出现肺外转移 (分别为骨转移 3 例, 肾上腺转移 1 例, 肝转移 1 例)。远处转移时间距手术时间 3~105 个月, 中位远处转移时间 44 个月。

2.2 远处转移的影响因素

随访过程中, I、II 期和 III、IV 期患者 5 年无远处转移生存率分别为 92.7% 和 69.8% (P<0.05)。无淋巴结转移者 5 年无远处转移生存率为 81.2%, 而有淋巴结转移者为 52.9% (P<0.05)。切缘阴性 SACC 局部复发率为 24.7%, 5 年无远处转移生存率为 86.8%, 而切缘阳性或近切缘 SACC 局部复发率达 56.0%, 5 年无远处转移生存率为 48.1% (P<0.05)。病理分级一级者 5 年无远处转移生存率为 84.6%, 高于病理分级二、三级的 69.3% (P<0.05)。有神经侵犯 SACC 的 5 年无远处转移生存率为 72.9%, 较无神经侵犯 SACC 有降低趋势 (85.2%), 但差异无统计学意义 (P=0.076); 性别、年龄、肿瘤部位以及脉管瘤栓对

Table 2 Influence of clinical and pathologic parameters on distant metastasis

Variables	n	Distant metastasis(%)	χ^2	P	5-year metastasis-free survival (%)	χ^2	P
Age(years)							
≤45	49	13(26.5)	0.349	0.555	84.8	1.598	0.206
>45	73	23(31.5)			73.5		
Gender							
Male	48	16(33.3)	0.557	0.456	79	0.22	0.639
Female	74	20(27.0)			80.2		
Site							
Major salivary gland	46	14(30.4)	0.03	0.861	75.5	0.002	0.964
Minor salivary gland	76	22(28.9)			79.6		
Histological grade							
Grade 1	68	14(20.6)	5.877	0.015	84.6	6.362	0.012
Grade 2,3	54	22(40.7)			69.3		
Clinical stage							
Stage I, II	41	6(14.6)	6.568	0.010	92.7	8.603	0.003
Stage III, IV	81	30(37.0)			69.8		
Lymph node metastasis							
Negative	108	28(25.9)	5.806	0.016	81.2	14.264	<0.001
Positive	14	8(57.1)			52.9		
Perineural invasion							
Negative	50	11(22.0)	2.296	0.130	85.2	3.149	0.076
Positive	72	25(34.7)			72.9		
Vascular invasion							
Negative	89	23(25.8)	2.125	0.145	82.6	2.047	0.152
Positive	33	13(39.4)			66.7		
Surgical margin*							
Negative	81	18(22.2)	10.342	0.001	86.8	18.928	<0.001
Positive or close	25	14(56.0)			48.1		

Note: *: 16 patients with unknow surgical margin not include analysis

远处转移无影响。见 Table 2, Figure 1。

将年龄、性别、肿瘤部位、病理分级、切缘、临床分期、淋巴结转移、神经侵犯、脉管瘤栓引入 Cox 模型进行多变量分析,结果显示 SACC 无远处转移生存的独立影响因素为淋巴结转移和切缘阳性,见 Table 3。

Table 3 Multivariate analysis for metastasis-free survival of SACC

Variables	β	SE	P	RR(95%CI)
Surgical margin	1.575	0.371	<0.01	4.833(2.337~9.995)
Lymph nodes metastasis	1.622	0.499	<0.01	5.092(2.098~12.214)

2.3 远处转移对预后的影响

全组死亡 52 例(42.6%),死于肿瘤 45 例,死于非肿瘤 7 例。全组 5 年及 10 年总体生存率分别为 77.9%、53.3%。有远处转移 SACC 的 5 年、10 年生存率分别为 61.1%、23.4%,无远处转移 SACC 的 5 年、

10 年生存率分别为 84.9%、68.9%,差异有统计学意义 ($P<0.001$),见 Figure 2。存在肺外转移 SACC 的 5、10 年生存率分别为 42.9%、28.6%,仅有肺转移 SACC 的 5、10 年生存率分别为 65.5%、20.2%,差异无统计学意义。远处转移 SACC 中有 11 例后续接受了不同方案的化疗,主要是铂类联合紫杉醇类的化疗,5、10 年生存率分别为 72.7%、38.8%,未接受后续化疗 SACC 的 5、10 年生存率分别为 56.0%、18.4%,差异无统计学意义 ($P=0.213$)。

3 讨论

腺样囊性癌是涎腺第二大恶性肿瘤,仅次于粘液表皮样癌,也是小涎腺最常见的恶性肿瘤。部

分学者认为 SACC 是“难以治愈的疾病”,这主要是其具有嗜神经侵袭和肺高转移两大生物学特性,非常容易发生局部复发和远处转移^[2]。更加积极的治疗能改善 SACC 的局控率,但并不能降低远处转移率,有研究显示大约 40%的 SACC 会出现远处转移^[3],本组病例约 30%出现远处转移,低于文献报道,这可能与部分患者在随访过程中未常规全面检查,一些无症状的转移灶未被发现有关。同文献报道一致^[4],SACC 远处转移绝大多数为肺转移,其他少见转移位置包括骨、肝等部位。

文献中关于 SACC 的预后报道不一,主要是因为随访时间和病例构成有差异。一项来自欧洲的较大样本研究显示 SACC 的 10 年生存率为 65%^[2],Van Weert 等^[5]研究中显示 105 例 SACC 的 5、10、15

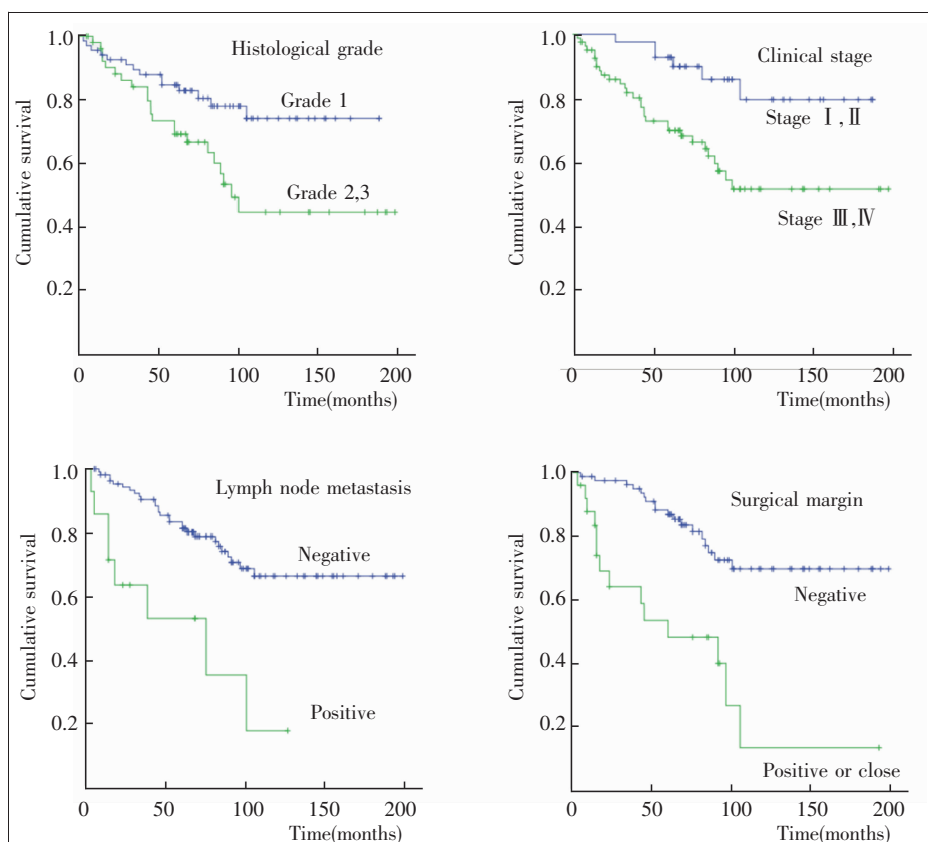


Figure 1 Distant metastasis-free survival according to different factors

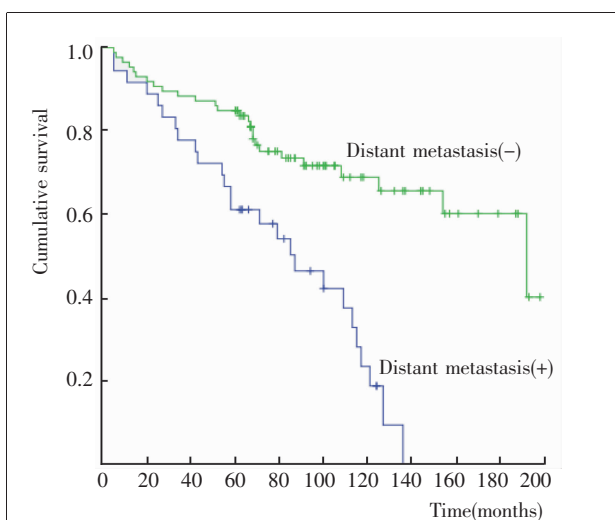


Figure 2 Influence of distant metastasis on overall survival of SACC

年生存率分别为 68%、52%和 28%。本组 SACC 的 5、10 年总体生存率分别为 77.9%和 53.3%。远处转移是 SACC 重要的不良预后因素,一旦 出现远处转移往往不可治愈,除 外极少数可切除的单发转移^[6]。本

研究显示有远处转移 SACC 的 5、10 年生存率分别为 61.1%和 23.4%;无远处转移 SACC 的 5、10 年生存率分别为 84.9%和 68.9%,差异具有统计学意义。从生存曲线可以看出存在远处转移的 SACC,10 年生存率差距明显,这表明远处转移对 SACC 的远期生存影响更大。有研究显示转移灶局限于肺内的 SACC 生存时间长于存在肺外转移的 SACC^[7],但本研究中未显示这种差异。

本研究单因素分析显示临床分期、淋巴结转移、病理分级以及切缘状况与 SACC 远处转移相关,这些临床病理因素也是 SACC 的不良预后因素^[8,9]。可以预期的是,肿瘤分期越大、病理分级越高,越容易出现远

处转移。病理分级一级 SACC 远处转移率为 20.6%,而病理分级二、三级 SACC 远处转移率为 40.7%,差异有统计学意义,可见伴有实体型成分的 SACC 容易转移。尽管 SACC 淋巴结转移率较低,但其是远处转移的重要预测指标,14 例存在淋巴结转移的 SACC 中,有 8 例出现了远处转移,多因素分析显示淋巴结转移是远处转移的独立影响因素。切缘阳性或近切缘是多因素分析显示的另一独立影响因素,切缘阳性或近切缘 SACC 远处转移率为 56.0%,这表明原发灶的扩大切除具有重要作用,残留的肿瘤往往成为远处转移的根源。嗜神经侵袭是腺样囊性癌的独特生物学行为,但神经受侵与预后的关系尚存在争论,一些研究表明神经侵犯提示预后不良,因为具有更高的复发和转移风险^[10]。Amit 等^[11]研究显示神经侵犯是 SACC 生存的独立预后因素,但与远处转移并无关系。本研究显示伴神经侵犯的 SACC 累积远处控制率较无神经侵犯 SACC 有降低趋势,但差异无统计学意义,这显示神经侵犯可能更多的影响 SACC 的局部复发。

目前针对远处转移 SACC 仍无有效治疗手段。化疗仍是一线治疗手段,但其治疗价值仍存在争论,少数研究显示有较高的有效率,但更多的研究显示化疗有效率低下^[12],且有 Meta 分析显示联合化疗并不优于单药化疗^[13]。本研究中 11 例远处转移 SACC 接受了化疗,但未能改善预后。基于化疗作用有限,目前一般针对有症状或进展较快的远处转移 SACC 可以尝试化疗。分子靶向治疗是目前研究热点,针对晚期 SACC 已开展多项临床试验,主要包括伊马替尼、吉非替尼、西妥昔单抗以及舒尼替尼等,但遗憾的是截至目前为止尚未发现可成为标准治疗的药物^[14-17]。

综上所述, SACC 容易发生远处转移,尤其是肺转移,其中淋巴结转移和阳性切缘是 SACC 发生远处转移重要的风险因素。目前,远处转移 SACC 缺乏有效治疗手段,预后较差,化疗并不能改善其预后。

参考文献:

- [1] Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, et al. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands [J]. Cancer, 1984, 54(6): 1062-1069.
- [2] Ciccolallo L, Licitra L, Cantù G, et al. Survival from salivary glands adenoid cystic carcinoma in European populations[J]. Oral Oncol, 2009, 45(8): 669-674.
- [3] Dodd RL, Slevin NJ. Salivary gland adenoid cystic carcinoma: a review of chemotherapy and molecular therapies [J]. Oral Oncol, 2006, 42(8): 759-769.
- [4] van der Wal JE, Becking AG, Snow GB, et al. Distant metastases of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands and the value of diagnostic examinations during follow-up[J]. Head Neck, 2002, 24(8): 779-783.
- [5] van Weert S, Bloemena E, van der Waal I, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a single-center analysis of 105 consecutive cases over a 30-year period[J]. Oral Oncol, 2013, 49(8): 824-829.
- [6] Wang X, Luo Y, Li M, et al. Management of salivary gland carcinomas-a review [J]. Oncotarget, 2017, 8 (3): 3946-3956.
- [7] Sur RK, Donde B, Levin V, et al. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a review of 10 years [J]. Laryngoscope, 1997, 107(9): 1276-1280.
- [8] Ge MH, Wang JF, Xia QM, et al. Prognostic analysis of 76 cases with adenoid cystic carcinoma in salivary gland[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2012, 47(3): 202-206. [葛明华, 王佳峰, 夏庆民, 等. 涎腺腺样囊性癌 76 例预后因素分析 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 47(3): 202-206.]
- [9] Wang JF, Ge MH, Wang KJ, et al. Clinical analysis of 52 cases of adenoid cystic carcinoma in minor salivary gland [J]. Chinese Journal of Stomatology, 2012, 47(12): 705-710. [王佳峰, 葛明华, 王可敬, 等. 小涎腺腺样囊性癌 52 例临床分析[J]. 中华口腔医学杂志, 2012, 47(12): 705-710.]
- [10] Ju J, Li Y, Chai J, et al. The role of perineural invasion on head and neck adenoid cystic carcinoma prognosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2016, 122(6): 691-701.
- [11] Amit M, Binenbaum Y, Trejo-Leider L, et al. International collaborative validation of intraneural invasion as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the head and neck[J]. Head Neck, 2015, 37(7): 1038-1045.
- [12] Dillon PM, Chakraborty S, Moskaluk CA, et al. Adenoid cystic carcinoma: A review of recent advances, molecular targets, and clinical trials [J]. Head Neck, 2016, 38 (4): 620-627.
- [13] Laurie SA, Ho AL, Fury MG, et al. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 815-824.
- [14] Ghosal N, Mais K, Shenjere P, et al. Phase II study of cisplatin and imatinib in advanced salivary adenoid cystic carcinoma[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2011, 49(7): 510-515.
- [15] Jakob JA, Kies MS, Glisson BS, et al. Phase II study of gefitinib in patients with advanced salivary gland cancers [J]. Head Neck, 2015, 37(5): 644-649.
- [16] Hitre E, Budai B, Takács-Nagy Z, et al. Cetuximab and platinum-based chemoradio- or chemotherapy of patients with epidermal growth factor receptor expressing adenoid cystic carcinoma: a phase II trial [J]. Br J Cancer, 2013, 109(5): 1117-1122.
- [17] Chau NG, Hotte SJ, Chen EX, et al. A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands: current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC[J]. Ann Oncol, 2012, 23(6): 1562-1570.