

泪腺腺样囊性癌的分期及临床治疗进展

简天明, 孙丰源

引用: 简天明, 孙丰源. 泪腺腺样囊性癌的分期及临床治疗进展. 国际眼科杂志 2020;20(7):1187-1191

基金项目: 天津市临床重点学科(专科)建设项目(No. TJLCZDXKQ020)

作者单位: (300384) 中国天津市, 天津医科大学眼科医院 眼视光学院 眼科研究所 眼眶病眼整形科 天津市眼科学与视觉科学国际联合研究中心

作者简介: 简天明, 毕业于天津医科大学, 眼科学博士, 主治医师, 研究方向: 眼眶肿瘤的综合治疗。

通讯作者: 孙丰源, 毕业于天津医科大学, 教授, 博士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 眼眶肿瘤的综合治疗. eyesunfy@126.com

收稿日期: 2019-10-17 修回日期: 2020-05-29

摘要

泪腺腺样囊性癌是泪腺最常见的恶性上皮性肿瘤, 手术治疗效果不理想。近年来, 随着多种放射治疗和化学治疗的应用, 泪腺腺样囊性癌的治疗模式发生较大转变。一方面, 临床分期逐步完善, 以新的分期为基础的综合治疗得到规范化应用; 另一方面, 在质子放疗、中子放疗、经动脉细胞减容化疗等新辅助治疗的支持下, 保眼手术逐渐增多, 局部复发率和转移率逐渐降低, 无病生存期获得延长, 但仍需要长期观察。本文就近年来国际上泪腺腺样囊性癌相关方面的治疗进展进行综述, 以提供新的参考依据。

关键词: 泪腺腺样囊性癌; 分期; 手术; 质子放疗; 经动脉细胞减容化疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.16

Development of stage and clinical treatment for adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland

Tian-Ming Jian, Feng-Yuan Sun

Foundation item: Tianjin Key Clinical Discipline Construction Project (No. TJLCZDXKQ020)

Tianjin Medical University Eye Hospital; Eye Institute and School of Optometry; Eye Institute; Orbital Disease and Oculoplastic Surgery Department; Tianjin International Joint Research and Development Centre of Ophthalmology and Vision Science, Tianjin 300384, China

Correspondence to: Feng-Yuan Sun. Tianjin Medical University Eye Hospital; Eye Institute and School of Optometry; Eye Institute; Orbital Disease and Oculoplastic Surgery Department; Tianjin International Joint Research and Development Centre of Ophthalmology and Vision Science, Tianjin 300384, China. eyesunfy@126.com

Received: 2019-10-17 Accepted: 2020-05-29

Abstract

• Adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland is the most common malignant epithelial tumor of the lacrimal gland, and surgical treatment alone shows unsatisfactory result. In recent years, as the application of radiotherapy and chemotherapy, changes have happened in the treatment modality for adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland. On one hand, clinical staging is gradually refined, which promote the application of standardized comprehensive treatment. On the other hand, neoadjuvant therapies, such as proton radiotherapy, neutron radiotherapy and intra-arterial cytoreductive chemotherapy, can further improve the application of eye-sparing surgery, decrease the rate of local recurrence and metastasis, and prolong the disease-free survival. In this review, we attempt to arrive at some general insights regarding the progress of treatment in adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland, in order to provide new reference basis.

• **KEYWORDS:** adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland; clinical stage; surgery; proton radiotherapy; intra-arterial cytoreductive chemotherapy

Citation: Jian TM, Sun FY. Development of stage and clinical treatment for adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(7):1187-1191

0 引言

泪腺腺样囊性癌 (adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland, LGACC) 是泪腺最常见的恶性上皮性肿瘤, 约占泪腺恶性肿瘤的 60%^[1-3], 其恶性程度高, 手术后容易复发、晚期转移并死亡。临床分期和各种新技术的应用使泪腺腺样囊性癌的诊疗模式已经发生转变。

1 重视泪腺腺样囊性癌 TNM 分期的应用

2002 年, 美国癌症联合委员会 (AJCC) 癌症分期手册 (第 6 版) 建议对泪腺癌进行 TNM 分期, 即肿瘤大小的 T 分期、淋巴结受累的 N 分期、远处转移的 M 分期^[4]。2009 年, 美国德州大学 MD 安德森癌症中心等 8 家医疗机构共同发表文章报道 AJCC 分期对于泪腺腺样囊性癌的预后价值, 结果为 $\geq T3$ 期肿瘤的局部复发率最高可达 67%, $< T3$ 期的肿瘤无局部复发; $\geq T3$ 期肿瘤的远处转移率为 42%, $< T3$ 期的肿瘤为 7%; $\geq T3$ 期肿瘤的死亡率为 45%, $< T3$ 期的肿瘤为 7%^[5]。该研究提示 AJCC 分期影响预后, 与 $< T3$ 期的肿瘤相比, $\geq T3$ 期肿瘤的局部复发和远处转移的风险更高, 总体生存率更差^[5]。值得注意的是, 第 6 版 AJCC 分期中, $T1 \sim T3$ 期肿瘤的判断依据主要为瘤体大小, 缺乏对眶骨侵蚀和眼眶外蔓延的评估。第 7 版 AJCC 分期修改了 $T1 \sim T3$ 期的肿瘤大小, 使其与涎腺癌的 T 分期一致, 并将骨膜、骨侵犯和眶外蔓延都归属于 $T4$ 期^[6]。两版分期对骨侵袭的评价依然存在不足, 还需要调

表1 AJCC分期(第8版)泪腺癌TNM分期

分类	TNM分期	主要内容
肿瘤大小	Tx	原发肿瘤无法评估
	T0	无原发肿瘤
	T1	肿瘤最大径≤2cm
	T1a	无骨膜或骨质侵犯
	T1b	仅骨膜侵犯
	T1c	骨膜或骨质侵犯
	T2	2cm<肿瘤最大径≤4cm
	T2a	无骨膜或骨质侵犯
	T2b	仅骨膜侵犯
	T2c	骨膜或骨质侵犯
	T3	肿瘤最大径>4cm
	T3a	无骨膜或骨质侵犯
	T3b	仅骨膜侵犯
	T3c	骨膜或骨质侵犯
	T4	肿瘤侵犯临近组织,包括鼻窦、颞窝、翼窝、眶上裂、海绵窦、脑组织等
	T4a	肿瘤最大径≤2cm
T4b	2cm<肿瘤最大径≤4cm	
T4c	肿瘤最大径>4cm	
淋巴结	Nx	区域淋巴结无法评估
	N0	无区域淋巴结转移
	N1	有区域淋巴结转移
远处转移	Mx	远处转移无法评估
	M0	无远处转移
	M1	有远处转移

整和完善。Williams等^[7]发现泪腺窝骨质或骨膜侵袭的发生率为82.3%,除T1期的肿瘤,几乎所有大于2.0cm或更高T分期的肿瘤都存在骨膜或骨侵袭,但是转移和死亡的病例主要来自T3~T4期肿瘤。由于骨侵犯对转移率和死亡率的影响作用可能不如肿瘤大小明显,2017年在第8版AJCC分期中,对泪腺癌的局部侵袭性进行更细致的分类,并将骨侵犯的权重调低^[8],其重点是对T1~T3期的肿瘤按局部侵袭范围分为a、b、c亚期,a期代表肿瘤组织无骨膜或骨组织侵犯,b期代表肿瘤组织仅有骨膜侵犯,c期代表肿瘤组织有骨膜或骨组织侵犯,对T4期的侵袭范围扩大到眼眶外的鼻窦、颞窝、翼窝、颅内(表1)。新的分期方法有利于判断早期肿瘤对周围组织侵犯的程度,提示肿瘤侵袭途径的多样性,是目前最为全面的分期方法,有望得到更广泛的应用。

2 治疗方法对于泪腺腺样囊性癌预后的影响

2.1 手术治疗

2.1.1 保眼的肿瘤切除术和眶内容剜除术对预后的影响

以往文献表明,眶内容剜除手术并不能提高泪腺腺样囊性癌的生存率^[9-10],因此在辅助放疗的支持下局部肿瘤切除术的应用逐渐增多,以尽可能地保留眼球。Esmaeli等^[11]对7例累及眶尖或侵犯颅内的泪腺腺样囊性癌行眶内容剜除并去除受累骨壁,术后联合放疗,随访12~32mo,虽然未见局部肿瘤复发,但有5例患者出现远处转移并死亡;同一作者数年后对7例泪腺腺样囊性癌进行局部肿瘤切除联合同步放疗,平均随访33mo,未见局部复发、转移或死亡^[12]。但这并不等于局部肿瘤切除已经可以代替眶内容剜除术,应根据AJCC分期进行保眼的风险评估:

对于T1~T2期肿瘤可选择局部肿瘤切除术;对于≥T3期的肿瘤,局部肿瘤切除的复发率会高于眶内容剜除术^[5,13]。文献报道术后局部复发的危险因素包括周围神经浸润,肿瘤切缘阳性和较大的侵袭范围^[7]。近年来在多种放疗的辅助下,局部肿瘤切除的复发率逐渐降低^[14-15],并且考虑到平均发病年龄约为40岁,大部分患者难以接受术后外观损毁,所以有学者主张对T3和部分T4期的病例也采用局部肿瘤切除术,但前提条件是能够相对完整地切除肿瘤,避免视神经和眼外肌功能丧失,减少术后放射治疗的眼部毒性,并且需要患者接受保眼手术可能带来的高复发风险^[16]。对于经眶上裂侵犯颅内、经眶下裂进入翼窝或侵犯副鼻窦的T4期病例,单纯眶内容手术已经没有意义,手术的目标是尽可能的大范围切除肿瘤,为术后辅助放疗创造条件,是否保留眼球应评估术后视力保留机会而定。总之,不论采用局部肿瘤切除术或眶内容剜除术,均需要重点关注手术切除范围。对于肿瘤较大或在眶内广泛生长、累及眶尖部、保眼手术失败者,应采用眶内容剜除术,以保障切除范围^[2,5]。

2.1.2 术中是否常规切除泪腺窝骨壁

由于泪腺腺样囊性癌的局部侵袭性较强,大约80%患者存在不同程度的骨侵犯,因此,术中应仔细检查眶骨,并切除病变部位^[6]。关于去除病变骨质的范围,一部分学者支持大范围切除泪腺窝骨瓣^[11,17-18];另一部分认为扩大眶骨切除会破坏眶骨屏障,如果复发可能导致眶外蔓延,特别是颅内侵犯^[10,15]。Geoffrey等报导53例泪腺腺样囊性癌,其中9例行眶内容剜除联合局部眶骨切除,44例行局部肿瘤切除(未去除眶骨)术后联合放疗,结果两种方法的总体生存率和无病生

存率相似,局部复发率也没有显著差异,不能认为大范围眶骨切除可改善复发率和生存率,建议在前路开眶下连同肿瘤与局部骨膜一同切除,然后检查泪腺窝骨质,对可疑的病变骨质进行咬切和烧灼^[19]。

2.2 放射治疗 术后辅助放射治疗是治疗泪腺腺样囊性癌的重要方法,适合于肿瘤不能完全切除,组织切缘阳性、骨侵犯和嗜神经侵犯的病例^[20]。利用三维适型放疗(3D CRT)、调强放射治疗(IMRT)或调强质子放射治疗(IMPT)等新技术,可增强放射疗效和减少放疗损伤,具有较好的应用前景。

2.2.1 质子放射治疗 质子的相对生物效应(RBE)是光子的1.1倍,即质子照射1Gy等于光子照射1.1Gy,质子剂量的单位为⁶⁰Co戈瑞相当剂量(CGE)。质子放射治疗(proton radiotherapy)独特的物理特性是质子射线进入体内,能量消耗先形成一个坪区,在射程终末处能量突然释放,形成一个高峰,随后迅速衰减,这种波峰曲线称为Bragg峰。波峰的宽度可以用质子射线的能量调节;也可以在照射路径上插入不同厚度吸收质子的物质,来调整质子束的射程。利用这种特点的质子放疗使靶区得到较大放射剂量,而靶区前方、后方及两侧的组织得到保护。因此,质子放疗的优势是较高的精确性和合理的剂量分布范围,有利于保护眼球或视神经等重要结构^[21]。

质子放疗最早用于治疗眼内肿瘤^[22],目前用于泪腺腺样囊性癌并获得较好的局部控制率和保留有用的视力。MD安德森癌症中心较早开展保眼手术联合质子治疗,一般总剂量为60~64CGE,并同步给予顺铂化疗:2009年报道11例,随访44mo,3例复发,无转移及死亡^[5];2016年报道7例,随访33mo,未见局部复发及死亡^[12]。马萨诸塞州眼耳医院的Wolkow等^[15]报道18例保眼手术联合质子放疗和光子放疗,术后局部复发4例,远处转移并死亡3例,总体中位生存期为18.4a。另外,质子放疗后的并发症主要是干眼、角膜炎、白内障、放射性视网膜病变、放射性脑损伤。大部分患者3a内的视力可保持在20/40或更好的水平,但由于放射性视网膜病变或视神经病变,会导致视力随后逐渐下降^[15]。

2.2.2 中子放射治疗 中子质量为电子质量的1838倍,具有较高的相对生物有效性,对细胞增殖不同时期的肿瘤细胞均作用明显。Gensheimer等^[23]报道11例泪腺腺样囊性癌术后应用中子放射治疗(neutron radiotherapy),对主要靶区给予较高剂量中子放疗(16.8~18.4中子Gy),对侵犯颅底及海绵状窦的病灶给予较低剂量中子放疗(12.5~13.5中子Gy),5a局部控制率为80%,5a无病生存率为61%,5年总体生存率为90%。中子放疗是一种有效的治疗方法,可以延长患者的生存期,控制局部复发率,但是严重的干眼、角膜炎和神经系统是中子放疗后的并发症,对视功能的损害较为明显。

2.2.3 碳离子放疗 碳离子等重离子,也可以在靶体积和正常组织之间的界面上产生急剧剂量下降的Bragg峰。碳离子照射与质子放疗有相同的物理剂量分布,可以获得更强的放射杀伤效应和较低的不良反应。碳离子放疗(carbon-ion radiotherapy, CIRT)已经被用于治疗头颈部的腺样囊性癌,并取得一定疗效^[24]。Mizoguchi等^[25]应用碳离子放射治疗21例晚期或术后复发性泪腺上皮癌,3a总体生存率和局部控制率分别为82.2%和79.0%。Akbaba等^[26]报道碳离子治疗24例泪腺上皮癌,治疗耐受性良

好,副作用主要是皮炎及干眼,随访2.5a期间无视力损失或视力损害发生。

2.3 化学治疗

2.3.1 经动脉细胞减容化学治疗 经动脉细胞减容化学治疗(intra-arterial cytoreductive chemotherapy, IACC)是一种新辅助化疗已经用于晚期肿瘤和高复发风险的患者。与静脉化疗比较,其优点为:(1)在动脉供血区域内药剂直达病灶,获得较高的靶区浓度和剂量;(2)直接作用于靶毛细血管,药物吸收率高;(3)剩余药物在全身静脉系统中稀释,降低全身副作用;(4)诱导肿瘤细胞坏死或凋亡,从而使肿瘤体积减小,获得减容效果,以利于手术治疗。1998年,Meldrum等^[27]首次报道IACC在晚期泪腺腺样囊性癌的应用,治疗方案包括术前2~3个周期的顺铂动脉化疗(第1d,100mg/m²)和阿霉素静脉化疗(第1~3d,25mg/m²);影像学检查肿瘤缩小,进行眶内容剜除术;术后辅助55~60Gy放疗,并同步给予顺铂静脉化疗(每周20mg/m²);再进行4个周期顺铂和阿霉素静脉化疗。首选颈外动脉的颌内动脉、脑膜中动脉与泪腺动脉的吻合支进行给药,避免颈内动脉注射导致的直接脑灌注^[27],以及眼睑及眼球局部组织坏死的风险^[28]。为证实IACC在泪腺腺样囊性癌中的疗效,Tse等^[29]报道9例以IACC为主的综合治疗和7例传统局部治疗的效果,结果IACC治疗组5a疾病特异性死亡率为16.7%,常规治疗组为57.1%;IACC治疗组5a累计复发率为23.8%,常规治疗组为71.4%。该研究表明,IACC作为泪腺腺样囊性癌综合治疗的组成部分,在局部控制和总体生存率方面具有一定作用。Tse等^[30]对比术前IACC和术后复发IACC的效果,两组动脉化疗均有一定减容效果,前者的复发率和生存率明显优于后者,并认为术前化疗的效果较好是由于泪腺动脉完整而充分发挥动脉灌注的作用,而后者不能达到最佳效果存在以下因素:(1)肿瘤不完全切除及眶外侧壁破坏;(2)无完整泪腺动脉以支持动脉内化疗药效;(3)无法完成全部动脉、静脉化疗计划。但是,也有观点认为泪腺肿瘤切除后通过残留泪腺动脉和颈外动脉系统的吻合支仍可将药物输送至肿瘤区域,因此泪腺动脉的完整性可能并非绝对因素^[31]。

值得注意的是,采用IACC联合静脉化疗时不仅要关注动脉灌注的副作用,还应考虑到顺铂和阿霉素的毒性,包括顺铂的耳毒性和肾毒性,以及阿霉素的肝脏毒性。Tse等^[30]治疗21例患者并完成51次动脉内插管化疗,证明IACC是安全的并且耐受性良好,没有出血、血栓性脑卒中或眼部毒性,但有5例动脉插管引起的发热性中性粒细胞减少,1例眼动脉栓塞导致失明和眼睑坏死。动脉内新辅助化疗的应用需要密切的监护和长期的观察,在筛选适宜病例、完善治疗方案、增加病例数量和对照研究方面还应进一步完善。

2.3.2 静脉化疗 化学治疗的研究一般在头颈部腺样囊性癌中开展。这是由于腺样囊性癌具有共同的胚胎学起源、病理形态和嗜神经侵袭特征^[32]。但是单独静脉化疗对转移性腺样囊性癌的效果并不理想,仅铂类和蒽环类化合物具有相对较好的抗肿瘤作用,虽然联合使用抗肿瘤效果较好,但由于较高的毒副作用难以长期使用^[33]。

2.4 分子靶向治疗 分子遗传学研究显示,特异性基因突变和基因融合可能是未来肿瘤靶向治疗的目标。Persson等^[34]在泪腺、乳腺、头颈部腺样囊性癌中发现MYB-NFIB

基因的融合转录,即6号染色体和9号染色体易位,t(6,9)(q22-23;p23-24),导致编码转录因子MYB和NFIB的基因之间的融合。Andersson等^[35]发现腺样囊性癌的MYB-NFIB融合由Akt依赖的IGF1R(胰岛素样生长因子1受体)信号通路介导,调控细胞周期、RNA修饰和DNA复制,以促进肿瘤增殖。Morelli等^[36]和Calvo等^[37]报道IGF1R抗体Figitumumab对单个腺样囊性癌患者治疗,分别维持病情稳定6mo和1.5a。因此,IGF1R-MYB-NFIB轴可能是腺样囊性癌治疗的关键靶点。另外,针对NOTCH基因突变和表皮生长因子受体EGFR-RAS-RAF级联的靶向治疗也得到广泛关注^[38]。Nie等^[39]报道1例Erlotinib(埃罗替尼,靶向EGFR的酪氨酸激酶抑制剂)控制泪腺腺样囊性癌的肺转移,维持14mo治疗效果。

目前抑制腺样囊性癌的II期临床试验结果仍不理想,分子靶向药物没有表现出超过传统化疗的抗肿瘤作用。Dovitinib(多韦替尼,靶向FGFR、VEGFR和PDGFR)的客观反应率为6%,中位无进展生存期为8.2mo^[40]。Lenvatinib(乐伐替尼,靶向VEGFR、FGFR、PDGFR等)的客观反应率为16%,中位无进展生存期为17.5mo^[41]。Axitinib(阿西替尼,靶向VEGFR、PDGFR、KIT)的客观反应率为9%,中位无进展生存期为5.7mo^[42]。因此,对新的作用机制和药物的研究还需不断深入。

3 总结及展望

综上所述,泪腺腺样囊性癌需要在多学科合作的基础上,进行长期的综合治疗。AJCC分期指导下的保眼手术联合辅助放疗,已经获得较好的局部控制水平,但对远期转移及死亡还缺乏有效的控制方法。寻找有效的治疗靶点,开展更大样本的多中心临床研究将是今后的突破方向。

参考文献

- 1 Shields JA, Shields CL, Epstein JA, et al. Review: primary epithelial malignancies of the lacrimal gland; the 2003 Ramon L. Font lecture. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2004;20(1):10-21
- 2 Woo KI, Yeom A, Esmali B. Management of Lacrimal Gland Carcinoma; Lessons From the Literature in the Past 40 Years. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2016;32(1):1-10
- 3 Bernardini FP, Devoto MH, Croxatto JO. Epithelial tumors of the lacrimal gland; an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(5):409-413
- 4 Edge SE, Byrd DR, Carducci MA, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. Chicago, IL: Springer Science and Business Media LLC 2002;377-380
- 5 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(6):1210-1215
- 6 Rootman J, White VA. Changes in the 7th edition of the AJCC TNM classification and recommendations for pathologic analysis of lacrimal gland tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(8):1268-1271
- 7 Williams MD, Al-Zubidi N, Debnam JM, et al. Bone invasion by adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland; preoperative imaging assessment and surgical considerations. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2010;26(6):403-408
- 8 Amin MB ES, Greene F, Byrd DR, et al. editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer 2017;833-840
- 9 Polito E, Leccisotti A. Epithelial malignancies of the lacrimal gland; survival rates after extensive and conservative therapy. *Ann Ophthalmol* 1993;25(11):422-426

- 10 Wright JE, Rose GE, Garner A. Primary malignant neoplasms of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 1992;76(7):401-407
- 11 Esmali B, Golio D, Kies M, et al. Surgical management of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2006;22(5):366-370
- 12 Esmali B, Yin VT, Hanna EY, et al. Eye-sparing multidisciplinary approach for the management of lacrimal gland carcinoma. *Head Neck* 2016;38(8):1258-1262
- 13 Hung JY, Wei YH, Huang CH, et al. Survival outcomes of eye-sparing surgery for adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland. *Jpn J Ophthalmol* 2019;63(4):344-351
- 14 Esmali B, Ahmadi MA, Youssef A, et al. Outcomes in patients with adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2004;20(1):22-26
- 15 Wolkow N, Jakobiec FA, Lee H, et al. Long-term Outcomes of Globe-Preserving Surgery With Proton Beam Radiation for Adenoid Cystic Carcinoma of the Lacrimal Gland. *Am J Ophthalmol* 2018;195:43-62
- 16 Woo KI, Sagiv O, Han J, et al. Eye-Preserving Surgery Followed by Adjuvant Radiotherapy for Lacrimal Gland Carcinoma; Outcomes in 37 Patients. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018;34(6):570-574
- 17 Han J, Kim YD, Woo KI, et al. Long-Term Outcomes of Eye-Sparing Surgery for Adenoid Cystic Carcinoma of Lacrimal Gland. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018;34(1):74-78
- 18 Henderson JW. Past, present, and future surgical management of malignant epithelial neoplasms of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 1986;70(10):727-731
- 19 Rose GE, Gore SK, Plowman NP. Cranio-orbital Resection Does Not Appear to Improve Survival of Patients With Lacrimal Gland Carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2019;35(1):77-84
- 20 Woo KI, Kim YD, Sa HS, et al. Current treatment of lacrimal gland carcinoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27(5):449-456
- 21 Holliday EB, Frank SJ. Proton radiation therapy for head and neck cancer; a review of the clinical experience to date. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(2):292-302
- 22 Constable IJ, Roehler AM. Experimental ocular irradiation with accelerated protons. *Invest Ophthalmol* 1974;13(4):280-287
- 23 Gensheimer MF, Rainey D, Douglas JG, et al. Neutron radiotherapy for adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2013;29(4):256-260
- 24 Takagi M, Demizu Y, Hashimoto N, et al. Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single-modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 2014;113(3):364-370
- 25 Mizoguchi N, Tsuji H, Toyama S, et al. Carbon-ion radiotherapy for locally advanced primary or postoperative recurrent epithelial carcinoma of the lacrimal gland. *Radiother Oncol* 2015;114(3):373-377
- 26 Akbaba S, Lang K, Held T, et al. Carbon-ion radiotherapy in accelerated hypofractionated active raster-scanning technique for malignant lacrimal gland tumors; feasibility and safety. *Cancer Manag Res* 2019;11:1155-1166
- 27 Meldrum ML, Tse DT, Benedetto P. Neoadjuvant intracarotid chemotherapy for treatment of advanced adenocystic carcinoma of the lacrimal gland. *Arch Ophthalmol* 1998;116(3):315-321
- 28 Jang SY, Kim DJ, Kim CY, et al. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in patients with primary lacrimal adenoid cystic carcinoma. *Cancer Imaging* 2014;14:19
- 29 Tse DT, Benedetto P, Dubovy S, et al. Clinical analysis of the effect of intraarterial cyto-reductive chemotherapy in the treatment of lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2006;141(1):44-53
- 30 Tse DT, Kossler AL, Feuer WJ, et al. Long-term outcomes of

neoadjuvant intra-arterial cytoreductive chemotherapy for lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Ophthalmology* 2013;120(7):1313-1323

31 Esmaeli B. Does intra-arterial chemotherapy improve survival for lacrimal gland adenoid cystic carcinoma? *Ophthalmology* 2014;121(1):e7-e8

32 Brill LB 2nd, Kanner WA, Fehr A, et al. Analysis of MYB expression and MYB-NFIB gene fusions in adenoid cystic carcinoma and other salivary neoplasms. *Mod Pathol* 2011;24(9):1169-1176

33 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. *Lancet Oncol* 2011;12(8):815-824

34 Persson M, Andren Y, Mark J, et al. Recurrent fusion of MYB and NFIB transcription factor genes in carcinomas of the breast and head and neck. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(44):18740-18744

35 Andersson MK, Afshari MK, Andren Y, et al. Targeting the Oncogenic Transcriptional Regulator MYB in Adenoid Cystic Carcinoma by Inhibition of IGF1R/AKT Signaling. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(9)

36 Morelli MP, Calvo E, Ordonez E, et al. Prioritizing phase I treatment options through preclinical testing on personalized tumorgraft. *J Clin*

Oncol 2012;30(4):e45-48

37 Calvo E, Soria JC, Ma WW, et al. A Phase I Clinical Trial and Independent Patient-Derived Xenograft Study of Combined Targeted Treatment with Dacomitinib and Figitumumab in Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23(5):1177-1185

38 Sant DW, Tao W, Field MG, et al. Whole Exome Sequencing of Lacrimal Gland Adenoid Cystic Carcinoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(6):BIO240-BIO246

39 Nie KK, Xu J, Gao C, et al. Successful Treatment of Erlotinib on Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma of the Lacrimal Gland. *Chin Med J (Engl)* 2018;131(14):1746-1747

40 Dillon PM, Petroni GR, Horton BJ, et al. A Phase II Study of Dovitinib in Patients with Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4138-4145

41 Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L, et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(18):1529-1537

42 Ho AL, Dunn L, Sherman EJ, et al. A phase II study of axitinib (AG-013736) in patients with incurable adenoid cystic carcinoma. *Ann Oncol* 2016;27(10):1902-1908