

# 涎腺腺样囊性癌伴肺转移的治疗方案及预后

苏文<sup>1,2</sup> 杨宏宇<sup>1,2</sup>

1.安徽医科大学口腔医学系, 合肥 230032; 2.北京大学深圳医院口腔颌面外科, 深圳 518036

**[摘要]** 涎腺腺样囊性癌(SACC)是口腔颌面部常见的恶性肿瘤之一, 约占头颈部恶性肿瘤的3%~5%, 最常发生于腮腺小唾液腺及腮腺。该肿瘤浸润性强, 呈现嗜神经侵袭、高血行性转移、低淋巴结转移等生物学特性, 这些特性决定了其临床治疗的特殊性。SACC伴肺转移的系统性研究报道较为罕见, 远期疗效不佳, 治疗方案尚未达成共识。本综述的目的是回顾并总结SACC伴肺转移的治疗方案及预后, 为其临床治疗提供依据。

**[关键词]** 涎腺腺样囊性癌; 肺转移; 临床治疗

**[中图分类号]** R 739.8 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2019.02.015



开放科学(资源服务)  
标识码(OSID)

**Treatment plan and prognosis of salivary adenoid cystic carcinoma with lung metastasis** Su Wen<sup>1,2</sup>, Yang Hongyu<sup>1,2</sup>.  
(1. Dept. of Stomatology, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 2. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Shenzhen Hospital, Peking University, Shenzhen 518036, China)

Supported by: The National Natural Science Foundation of China (81572654); The Basic Research Program of Shenzhen Innovation Council (JCYJ20150403091443303, JCYJ20150403091443286, JCYJ2016042873933559, SZBC2017023); Sanming Project of Medicine in Shenzhen (SZSM201512036). Correspondence: Yang Hongyu, E-mail: hyyang192@hotmail.com.

**[Abstract]** Salivary adenoid cystic carcinoma (SACC) is a common malignant tumor in the oral and maxillofacial region and accounts for approximately 3%~5% of all head and neck carcinomas. SACC always occurs in the palatal salivary gland and parotid gland. The tumor has the characteristics of strong invasion, perineural invasion, high hematogenous metastasis, and low lymph node metastasis rate. The biological characteristics of SACC determine the specificity of clinical treatment. Thus far, few clinical trials have investigated the efficacy of systemic therapy owing to the rarity of SACC with lung metastasis. Moreover, long-term results are poor, and no consensus on standard treatment has been reached yet. This systematic review aims to provide a retrospective analysis of treatment options and prognosis for SACC with lung metastasis and evidence for future clinical treatment.

**[Key words]** salivary adenoid cystic carcinoma; lung metastatic; clinical treatment

涎腺腺样囊性癌(salivary adenoid cystic carcinoma, SACC)又称圆柱瘤(cylindroma), 是常见的唾液腺恶性肿瘤之一。该肿瘤易侵及血管, 造成血行性转移, 转移率高达40%, 转移部位以肺最为多见。患者可同期或切除原发灶后出现肺转移。出现肺转移者, 除非侵犯胸膜致出现胸水, 患者一般无明显自觉症状。部分患者可长期带瘤生存。目前

关于SACC伴肺转移的影响因素以及治疗方案仍有较大争议<sup>[1-3]</sup>。

## 1 流行病学统计

SACC约占唾液腺恶性肿瘤的28.0%, 可发生于任何年龄, 无明显性别差异。远处转移是影响SACC患者预后的重要因素。据报道<sup>[4]</sup>, SACC的远处转移率在26%~40%不等。肿瘤可以转移至肺、骨、肝、脑、脊柱和食道等部位, 其中以肺部最为常见。北京大学口腔医学院统计了467例SACC患者的病例资料, 其中145例(31.0%)出现远处转移, 肿瘤转移至肺部占74.5%<sup>[5]</sup>。不伴远处转移的SACC患者5、

**[收稿日期]** 2018-07-30; **[修回日期]** 2018-10-20

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81572654); 深圳市创新委员会基础研究计划(JCYJ20150403091443303, JCYJ20150403091443286, JCYJ2016042873933559, SZBC2017023); 深圳市三名工程项目(SZSM201512036)

**[作者简介]** 苏文, 硕士, E-mail: 2440647189@qq.com

**[通信作者]** 杨宏宇, 教授, 博士, E-mail: hyyang192@hotmail.com

10、20年生存率分别为85.6%、67.4%和50.4%；而伴肺部转移的SACC患者1、3、5年的生存率分别为90.0%、55.1%和28.2%，其中位生存期仅为44个月，差异具有统计学意义<sup>[5]</sup>。有研究<sup>[1-2]</sup>发现，SACC患者同期伴肺转移的平均生存期少于3年，大多数患者短期内发生肺转移。Matsuba等<sup>[6]</sup>发现，SACC患者在治疗后10年仍可发生远处转移。Hamper等<sup>[7]</sup>报道，SACC患者原发灶治疗后30年仍可出现远处转移灶。这都提示对SACC患者应长期随访直至终身。SACC患者的高肺转移性机制研究及低生存率成为国内外学者共同关注的热点。

## 2 影响SACC肺转移的可能因素

### 2.1 组织学类型

SACC是闰管储备细胞或闰管、排泄管基底细胞来源的恶性肿瘤。光镜下观察，肿瘤实质细胞主要为导管内衬上皮细胞和变异肌上皮细胞。根据组织类型和排列方式不同，肿瘤可分为腺性型、管状型和实性型。多数学者认为，组织学分型与远处转移密切相关<sup>[6,8-10]</sup>。Kim等<sup>[11]</sup>认为，实性型的SACC易发生远处转移。Huang等<sup>[12]</sup>也支持此观点，其研究结果显示：实性型、腺性型、管状型的SACC远处转移概率分别是47.7%、29.9%和27.3%。Min等<sup>[13]</sup>也证实，实性型者易发生颈淋巴结转移，提示此类患者临床可行选择性颈淋巴清扫术。Umeda等<sup>[14]</sup>研究了21例SACC伴肺部转移的患者，发现实性型SACC更容易发生局部淋巴结转移，但尚未有足够的数据证实其与肺部的转移相关。

### 2.2 TNM分期

Huang等<sup>[12]</sup>研究表明，位于T1~T4期的SACC发生远处转移的概率分别是23.9%、28.2%、38.8%和38.6%，差异有统计学意义。王佳峰等<sup>[15]</sup>随访研究了36例远处转移（其中31例出现肺转移）的SACC患者后得出结论，肿瘤分期越大、病理分级越高，越易出现远处转移。国外多数学者也认为，原发肿瘤TNM分期级别越大，发生远处转移的概率越大<sup>[6,16-18]</sup>。

Umeda等<sup>[14]</sup>提出不同的观点。他们通过研究21例SACC伴肺转移患者发现：位于T1或T2期的SACC患者出现肺转移的平均时间要比T3或T4患者的晚20个月，但两组患者最终出现肺转移的概率无明显差异；该研究<sup>[14]</sup>还表明，SACC患者肺转移的肿瘤细胞倍增时间为86~1 064 d，平均393 d，远长于其他恶性肿瘤。基于此点，Umeda等<sup>[14]</sup>认为，多数患者在就诊时就已发生隐匿性的肺转移，只是临床检查未查及，这与患者的临床分期和组织学类型可能并无太

大关联。胸部CT扫描被认为是检测肺部转移灶较好的工具。Todd<sup>[19]</sup>和Rusch<sup>[20]</sup>研究表明：一个标准的CT扫描通常仅能准确预测27%~40%病例中的病变数量，且经常低估小节点的存在（即小于1 cm的节点）。该结果支持了Umeda等<sup>[14]</sup>的观点，也提示部分患者在无明显肺部症状的情况下可长期带瘤生存。

### 2.3 肿瘤发生部位及局部复发

有学者认为，肿瘤的发生部位与远处转移有很大的关联。有报道指出：当SACC患者原发灶位于下颌下腺、舌、上颌窦或唇时，有较高的远处转移率<sup>[12,16,21-23]</sup>。

大多数学者认为，原发灶的复发与远处转移有关联。国内学者<sup>[5,12]</sup>认为，伴有局部复发的SACC患者更有可能发生远处转移，因此强调应彻底切除原发灶。对于手术边缘肿瘤细胞阳性的患者，术后应辅助放射治疗以控制局部复发及远处转移。Matsuba等<sup>[6]</sup>发现，局部复发及未复发的患者发生远处转移的概率分别是74%和33%。Spiro<sup>[16]</sup>报道此数据分别为50%和33%，差异均具有统计学意义。Sung等<sup>[17]</sup>提出不同的观点，在其研究的46例伴远处转移的SACC患者中，有半数患者原发部位未见复发，提示是否复发与远处转移无明显关联。

无论如何，控制原发灶是非常必要的。Lee等<sup>[24]</sup>研究表明，约15.38%的患者行选择性颈淋巴清扫术后会再次出现淋巴结隐匿性转移。Spiro等<sup>[25]</sup>随访研究了66例SACC伴肺部转移的患者后认为，彻底切除原发灶是必要的，即使已经证实发生了肺部转移，约20%的SACC伴远处转移患者经原发灶手术治疗后仍能延长其生存时间。

### 2.4 神经侵犯

SACC易沿神经扩散。文献报道<sup>[26]</sup>SACC患者伴神经侵犯的概率达14%~50%。Ju等<sup>[27]</sup>研究表明，因为具有更高的复发和转移风险，神经侵犯提示预后不良。Vrielinck等<sup>[28]</sup>认为，受神经侵犯的SACC患者更容易发生远处转移；Kokemueller等<sup>[29]</sup>回顾分析45例头颈部SACC患者后发现，肿瘤的分期、手术切缘、神经侵犯是影响患者术后生存的危险因素。目前神经受侵犯与远处转移的关系尚存在争议。Amit等<sup>[30]</sup>认为神经侵犯是SACC生存的独立预后因素，与远处转移并无关联。

## 3 治疗及预后

基于SACC的肿瘤生物学特性，目前对SACC的治疗主要采用以手术治疗为主，辅以术后放射治疗的综合治疗方案，但该方法对肿瘤远处转移的控制

效果尚不理想。SACC伴肺转移的患者尚无有效的治疗方式。

一旦SACC患者发生了远处转移,其中位生存期仅在3年左右<sup>[2,31]</sup>,接近1/3的患者于2年内死亡<sup>[16]</sup>。Gao等<sup>[5]</sup>研究表明,只伴肺部转移的SACC患者中位生存时间为44个月,其1、3、5年的生存率分别为90.0%、55.1%和28.2%,其预后要好于转移至肝、脑等部位的SACC。该研究包含了25例接受治疗的SACC伴远处转移患者。治疗方式包括手术、碘-125粒子植入、放射治疗、化学治疗等,其生存率与未接受治疗的患者间差异没有统计学意义。Sur等<sup>[32]</sup>研究了14例SACC患者并进行为期10年的随访,其中5例患者同期发生远处转移,9例患者远期发生转移(7例发生于肺部),这些患者的中位生存期仅为15个月。然而有研究<sup>[21,33]</sup>表明,部分伴肺转移的SACC患者可带瘤生存很长时间,这为SACC伴肺转移患者治疗方式的选择带来难点。

### 3.1 手术治疗

不考虑肿瘤的类型,肺部转移灶的完全切除通常与长期存活率和潜在的治愈有关<sup>[34]</sup>,但此标准是否适用于SACC伴肺部转移的患者尚未得到验证。肺部转移灶能否完全切除、心肺功能是否正常、头颈部原发灶能否被控制、肺部转移灶的数目、肺部以外的疾病、无病间隔期等都是选择手术治疗的可能参考标准<sup>[35]</sup>。

SACC伴肺转移患者行肺转移灶切除术仍是主要的治疗方式。部分学者<sup>[9,17]</sup>认为,接受肺部转移灶切除术的患者拥有更好的预后效果。Liu等<sup>[36]</sup>报道,14例患者在接受肺转移灶切除术后,其无病生存时间达到14年之久。Girelli等<sup>[37]</sup>通过研究109例SACC伴肺转移患者后发现,为控制肿瘤继续向其他部位转移,行肺部转移灶切除是可行的;该作者同时强调,原发性肿瘤治疗后出现肺转移时间间隔超过36个月的患者,行肺转移灶切除术预后较好。Winter等<sup>[38]</sup>的研究指出:1) SACC伴肺转移患者,其转移灶单发或多发对生存率的影响没有统计学差异;2) 对原发灶能得到控制的SACC患者,其肺部转移灶应手术切除;3) 长的无病间隔期和年轻患者是行肺部转移灶切除术的指征。Locati等<sup>[39]</sup>研究了20例行肺部转移灶切除术后的SACC患者,结果发现:1) 肺转移灶切除术可作为标准的治疗方法,完全切除所有的转移性病变与长期生存率有关;2) 肺转移灶切除患者选择标准包括,低肿瘤负担(<6处转移)、无病间隔期大于36个月;3) 对于肺转移灶切除术后边缘阴性的患者,无疾病进展率(freedom from progression)和总生存期(overall survival)与边缘阳性

者相比差异具有统计学意义;4) 对于边缘肿瘤细胞阳性患者,其中位生存期与接受保守治疗[化学治疗(简称化疗)、放射治疗或支持性护理]的患者相近。Liu等<sup>[36]</sup>研究了16例行肺转移灶切除术的SACC患者后得出结论:1) 行肺转移灶切除术的SACC患者的5年生存率达到84%,全部为带瘤生存;2) 肺部单发转移灶或多发转移灶对患者生存率的影响不具有统计学意义;3) 肺转移灶切除术可能会延长患者的生存时间。同时,Liu等<sup>[36]</sup>提出了此类患者行肺转移灶切除术的指征:1) 肺部病变经影像学检查后确认是可切除的;2) 转移灶仅局限于肺部;3) 头颈部原发灶可以控制。

也有学者认为行肺部转移灶切除术并不能提高SACC患者的生存率,特别是肺部无临床症状的患者,肺部手术与否值得考虑。Bobbio等<sup>[40]</sup>随访研究了20例SACC伴肺转移患者后发现,9例行肺转移灶切除术患者的平均生存时间为72个月,11例未手术患者平均生存时间为62个月,两者差异无统计学意义。Locati等<sup>[39]</sup>研究了20例SACC患者伴肺转移后发现,肺转移灶完全切除术与未手术(患者仅接受放射治疗或化疗,或者未治疗)患者的生存率相似,其中位生存时间分别是78个月和52个月。Chen等<sup>[41]</sup>对7例SACC伴肺转移患者行肺叶切除术后,在随访期间5例患者再次出现复发;由此,不赞同肺切除术后会延长此类患者生存时间的观点。值得注意的是,其中1例患者肺部反复出现转移灶,并经历4次肺转移灶切除手术,该患者带瘤生存时间超过16年。Spiro<sup>[16]</sup>研究了196例SACC伴远处转移患者并进行超过10年的随访,发现SACC患者伴肺部转移的转移灶常为多发,完全切除SACC患者肺部转移灶较困难。

### 3.2 放射治疗及化疗

目前对于SACC的放射治疗主要集中在原发灶切除后局部病灶的控制。SACC伴肺转移的放射治疗疗效报道罕见,目前尚无定论。Locati等<sup>[39]</sup>认为,姑息性化疗和放射治疗适用于症状性或渐进性疾病而无法控制的患者。

化疗作为一种姑息性疗法,通常用于不能进行手术或者放射治疗的远处转移患者。目前针对SACC伴肺转移的化疗价值仍存在较大争论。少数研究显示有较高的疗效,但更多的研究表明化疗有效率低下<sup>[42]</sup>;且有Meta分析显示联合化疗效果并不优于单药化疗<sup>[43]</sup>。王佳峰等<sup>[15]</sup>研究了31例SACC伴肺转移的患者后认为化疗并不能改善其预后。Amit等<sup>[44]</sup>等随访了99例SACC伴肺转移患者后发现,辅助放射治疗和化疗对其生存率的影响无统计学意义。Rapidis等<sup>[45]</sup>也认为,SACC伴肺转移的无症状患者并不是

进一步治疗的指征,放化疗对SACC伴复发及转移患者疗效微弱。

也有学者提出赞同观点。Laurie等<sup>[43]</sup>回顾性分析了441例SACC伴局部复发或远处转移的患者后指出:1)若肿瘤位于进展期或伴有明显的临床症状,在考虑其他治疗方法效果不佳时(转移灶切除、放射治疗等),可将化疗作为姑息性治疗方法;2)使用合理的一线化疗药物,如单米托蒽醌或长春瑞滨,蒽环霉素类药物如表阿霉素等,组合型药物如顺铂和蒽环霉素。Spiro等<sup>[25]</sup>研究了242例SACC伴肺转移患者后发现,患者的常见死因是广泛的原发灶肿瘤浸润,而不是远距离传播;同时提出,顺铂、阿霉素和5-氟尿嘧啶是可行的化疗药物组合。Coca-Pelaz等<sup>[46]</sup>认为,SACC伴远处转移患者的最佳治疗选择是支持性护理和姑息化疗。

目前有关SACC伴远处转移的放射治疗和化疗的前瞻性试验研究有限,最优方案尚不明确。临床治疗中,应强调有效治疗的必要性。由于部分患者可长期带瘤生存,应仔细权衡姑息治疗的不良反应。

### 3.3 生物治疗

由于SACC对放射治疗和化疗均不敏感,国内外学者尝试对SACC的生物治疗进行探索性研究。SACC生物治疗主要包括免疫治疗(细胞因子治疗、肿瘤疫苗治疗、抗体治疗及过继性免疫治疗)、基因治疗、干细胞治疗和抗血管生成治疗。生物治疗逐渐成为肿瘤治疗的重要辅助手段,在提高宿主的免疫应答能力、抑制癌细胞的生长方面表现出非常重要的作用。

上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在多种肿瘤的侵袭和转移中起着重要作用。有研究表明,硫氧还蛋白基因txn可以通过转化生长因子蛋白激酶 $\beta$ /糖原合成酶激酶-3(transforming growth factor protein kinase  $\beta$ /glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , TGF- $\beta$ -Akt/GSK-3 $\beta$ )途径调控SACC细胞的EMT过程,从而影响SACC的入侵和转移。txn基因可能是SACC的潜在治疗靶点<sup>[47]</sup>。Liu等<sup>[48]</sup>的研究发现,与非转移性SACC细胞相比,转移性SACC-LM细胞中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及其配体上皮调节蛋白(epiregulin, EREG)表达量明显增加;而在非转移性SACC细胞中,细胞通过分泌EREG中和抗体,阻断了EREG诱导的EGFR磷酸化过程,从而抑制SACC细胞的侵袭和转移能力。裸鼠实验<sup>[48]</sup>表明,使用EGFR靶向抑制剂可以明显地抑制SACC细胞的活性及减少肺转移的概率。通过对临床数据进行分析<sup>[48]</sup>可发现,EREG表达水平高的患者往往预后较差。

因此,以EREG-EGFR-Snail/Slug轴为靶点设计靶向药物,可能成为治疗转移性SACC的新策略。

Hu等<sup>[49]</sup>的实验表明,在转移性SACC细胞中,磷酸化的细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)常常高表达。在接种了SACC细胞的裸鼠模型中,与对照组相比,使用ERK通路抑制剂PD98059的实验组中裸鼠肺转移率显著降低,这提示细胞外调节蛋白激酶可能是腺样囊性癌靶向治疗的关键分子。

Hu等<sup>[50]</sup>对低肺转移率细胞株SACC-83和高肺转移率细胞株SACC-LM进行转录微阵列分析,并通过实时定量聚合酶链式反应进行验证,结果发现,SACC-LM中的表达量比SACC-83高350倍。EREG不仅诱导了ERK1/2和Akt信号通路的激活,也调节了环氧化物水解酶2(cyclo-oxygenase 2, COX-2)的表达,从而促进SACC-83的体外迁移和侵袭。上述效应都能够被丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)抑制剂或磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)抑制剂阻断。这提示EREG可能在SACC的肺转移中起重要作用。Notch信号通路对细胞之间的通讯至关重要。Ding等<sup>[51]</sup>研究表明,在高转移性腺样囊性癌-M细胞中,Notch-1、Notch-2和Notch-4表达水平均被上调。通过设计小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)干扰Notch基因的表达,能够有效地抑制腺样囊性癌-M细胞的侵袭。在转移和复发的临床样本中,Notch-4表达水平明显高于未转移和复发组。这些结果提示Notch-4可能在SACC转移调控机制中起重要作用。

## 4 小结

SACC伴肺转移暂无有效的治疗方法,手术切除肺部转移灶仍为主流方式,但应严格把控手术适应证。放射治疗和化疗的疗效尚不能肯定,考虑到部分患者可长期带瘤生存,其治疗方式的选择应进行进一步研究以获得足够的临床试验数据支持。生物治疗作为一种新型治疗模式,正展现出较广阔的临床应用前景。

## [参考文献]

- [1] Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group[J]. Head Neck, 2004, 26(8): 681-693.

- [2] 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.
- [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] Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2 807 patients[J]. *Head Neck Surg*, 1986, 8(3): 177-184.
- [5] Gao M, Hao Y, Huang MX, et al. Clinicopathological study of distant metastases of salivary adenoid cystic carcinoma [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 42(8): 923-928.
- [6] Matsuba HM, Spector GJ, Thawley SE, et al. Adenoid cystic salivary gland carcinoma. A histopathologic review of treatment failure patterns[J]. *Cancer*, 1986, 57(3): 519-524.
- [7] Hamper K, Lazar F, Dietel M, et al. Prognostic factors for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a retrospective evaluation of 96 cases[J]. *J Oral Pathol Med*, 1990, 19(3): 101-107.
- [8] da Cruz Perez DE, de Abreu Alves F, Nobuko Nishimoto I, et al. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2006, 42(2): 139-146.
- [9] Bianchi B, Copelli C, Cocchi R, et al. Adenoid cystic carcinoma of intraoral minor salivary glands[J]. *Oral Oncol*, 2008, 44(11): 1026-1031.
- [10] Bhayani MK, Yener M, El-Naggar A, et al. Prognosis and risk factors for early-stage adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands[J]. *Cancer*, 2012, 118(11): 2872-2878.
- [11] Kim KH, Sung MW, Chung PS, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994, 120(7): 721-726.
- [12] Huang M, Ma D, Sun K, et al. Factors influencing survival rate in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1997, 26(6): 435-439.
- [13] Min R, Siyi L, Wenjun Y, et al. Salivary gland adenoid cystic carcinoma with cervical lymph node metastasis: a preliminary study of 62 cases[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 41(8): 952-957.
- [14] Umeda M, Nishimatsu N, Masago H, et al. Tumor-doubling time and onset of pulmonary metastasis from adenoid cystic carcinoma of the salivary gland[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1999, 88(4): 473-478.
- [15] 王佳峰, 谭卓, 邵岚, 等. 涎腺腺样囊性癌远处转移规律及其影响因素分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(4): 290-294. Wang JF, Tan Z, Shao L, et al. Analysis of distant metastasis of adenoid cystic carcinoma of the salivary gland and its influencing factors[J]. *J Chin Oncolog*, 2017, 23(4): 290-294.
- [16] Spiro RH. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin[J]. *Am J Surg*, 1997, 174(5): 495-498.
- [17] Sung MW, Kim KH, Kim JW, et al. Clinicopathologic predictors and impact of distant metastasis from adenoid cystic carcinoma of the head and neck[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 129(11): 1193-1197.
- [18] Cohen AN, Damrose EJ, Huang RY, et al. Adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland: a 35-year review[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 131(6): 994-1000.
- [19] Todd TR. The surgical treatment of pulmonary metastases [J]. *Chest*, 1997, 112(4 Suppl): 287S-290S.
- [20] Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications [J]. *Chest*, 1995, 107(6 Suppl): 322S-331S.
- [21] Perzin KH, Gullane P, Clairmont AC. Adenoid cystic carcinomas arising in salivary glands: a correlation of histologic features and clinical course[J]. *Cancer*, 1978, 42(1): 265-282.
- [22] Goldblatt LI, Ellis GL. Salivary gland tumors of the tongue. Analysis of 55 new cases and review of the literature[J]. *Cancer*, 1987, 60(1): 74-81.
- [23] Eneroth CM, Hjertman L. Adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland[J]. *Laryngoscope*, 1966, 76(10): 1639-1661.
- [24] Lee SY, Kim BH, Choi EC. Nineteen-year oncologic outcomes and the benefit of elective neck dissection in salivary gland adenoid cystic carcinoma[J]. *Head Neck*, 2014, 36(12): 1796-1801.
- [25] Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases[J]. *Am J Surg*, 1974, 128(4): 512-520.
- [26] Osborn DA. Morphology and the natural history of cribriform adenocarcinoma (adenoid cystic carcinoma)[J]. *J Clin Pathol*, 1977, 30(3): 195-205.
- [27] 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.
- [28] Vrielinck LJ, Ostyn F, van Damme B, et al. The significance of perineural spread in adenoid cystic carcinoma of the major and minor salivary glands[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1988, 17(3): 190-193.
- [29] Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck—a 20 years experience

- [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2004, 33(1): 25-31.
- [30] Amit MR, 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.
- [31] Spiro RH, Huvos AG. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma[J]. *Am J Surg*, 1992, 164(6): 623-628.
- [32] 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.
- [33] Conley J, Dingman DL. Adenoid cystic carcinoma in the head and neck (cylindroma)[J]. *Arch Otolaryngol*, 1974, 100(2): 81-90.
- [34] Girard P, Baldeyrou P, Le Chevalier T, et al. Surgery for pulmonary metastases. Who are the 10-year survivors[J]. *Cancer*, 1994, 74(10): 2791-2797.
- [35] Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5 206 cases[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997, 113(1): 37-49.
- [36] Liu D, Labow DM, Dang N, et al. Pulmonary metastasectomy for head and neck cancers[J]. *Ann Surg Oncol*, 1999, 6(6): 572-578.
- [37] Girelli L, Locati L, Galeone C, et al. Lung metastasectomy in adenoid cystic cancer: is it worth it[J]. *Oral Oncol*, 2017, 65: 114-118.
- [38] Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G, et al. Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(10): 2915-2926.
- [39] Locati LD, Guzzo M, Bossi P, et al. Lung metastasectomy in adenoid cystic carcinoma (ACC) of salivary gland[J]. *Oral Oncol*, 2005, 41(9): 890-894.
- [40] Bobbio A, Copelli C, Ampollini L, et al. Lung metastasis resection of adenoid cystic carcinoma of salivary glands[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33(5): 790-793.
- [41] Chen FS, Sonobe M, Sato K, et al. Pulmonary resection for metastatic head and neck cancer[J]. *World J Surg*, 2008, 32(8): 1657-1662.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Amit MR, Binenbaum Y, Sharma K, et al. Analysis of failure in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck. An international collaborative study[J]. *Head Neck*, 2014, 36(7): 998-1004.
- [45] Rapisad 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[J]. *Oral Oncol*, 2005, 41(3): 328-335.
- [46] Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck—an update[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(7): 652-661.
- [47] Jiang Y, Feng X, Zheng L, et al. Thioredoxin 1 mediates TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition in salivary adenoid cystic carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25506-25519.
- [48] Liu SL, Ye DX, Xu DL, et al. Autocrine epiregulin activates EGFR pathway for lung metastasis via EMT in salivary adenoid cystic carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 25251-25263.
- [49] Hu J, Li YN, Fang JH. Effect of ERK inhibitor on pulmonary metastasis of inoculated human adenoid cystic carcinoma cells in nude mice[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2010, 109(1): 117-123.
- [50] Hu K, Li SL, Gan YH, et al. Epiregulin promotes migration and invasion of salivary adenoid cystic carcinoma cell line SACC-83 through activation of ERK and Akt[J]. *Oral Oncol*, 2009, 45(2): 156-163.
- [51] Ding LC, She L, Zheng DL, et al. Notch-4 contributes to the metastasis of salivary adenoid cystic carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(2): 363-368.

( 本文编辑 吴爱华 )