

РАК СЛЕЗНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ И ВИТАЛЬНЫЙ ПРОГНОЗ

Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В., Миронова И.С., Майбогин А.М.

Цель исследования. Определить эффективность лечения и оценить витальный прогноз больных раком слезной железы (РСЖ) в отдаленном периоде наблюдения.

Материалы и методы. Проведено лечение 26 больных (17 женщин, 9 мужчин) с РСЖ в возрасте от 10 до 69 лет (средний возраст – 38,9±14,9 лет). Всем больным проводилось комплексное клинично-лучевое обследование, диагноз РСЖ подтвержден морфологически после хирургического лечения. Сроки наблюдения составили от 13 до 204 месяцев (медиана – 22,5 мес.) с момента хирургического лечения.

Результаты. У 3-х больных отмечена стабилизация опухолевого процесса, у остальных пациентов выявлены различные локальные/региональные рецидивы. Показано, что прогностически наиболее неблагоприятным вариантом является базалоидный вариант аденокистозного РСЖ. Отдаленные метастазы выявлены у 9 больных, 4 из которых погибли (медиана наблюдения – 22,5 мес.).

Заключение. Эффективность лечения РСЖ на сегодняшний день остается низкой с высоким риском локального и регионального рецидивирования. Прогноз заболевания зависит от ряда факторов, в том числе гистологического типа опухоли, наличия периневральной инвазии и, возможно, от возраста пациентов.

Ключевые слова: опухоли слезной железы, рак слезной железы, лечение рака слезной железы, прогноз.

Контактный автор: Амирян А.Г., e-mail: amiryan@yandex.ru

Для цитирования: Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В., Миронова И.С., Майбогин А.М. Рак слезной железы: эффективность комбинированного лечения и витальный прогноз. REJR 2017; 7(2):8-20. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-2-8-20.

Статья получена: 29.03.2017

Статья принята: 05.05.2017

LACRIMAL GLAND CARCINOMA: EFFICACY OF COMBINED TREATMENT AND PROGNOSSES

Saakyan S.V., Amiryan A.G., Valskiy V.V., Mironova I.S., Maybogin A.M.

Purpose. To determine the efficiency of treatment and to assess the vital prognosis of patients with carcinoma of the lacrimal gland (LGC) in long-term follow-up.

Materials and methods. 26 patients (17 women, 9 men) aged 10 to 69 years (mean - 38,9 ± 14,9 years) with LGC were treated. All the patients underwent a complete clinical - instrumental examination, the diagnosis of LGC confirmed morphologically after surgery. Follow-up was from 13 to 204 months (median - 22.5 months) after surgery.

Results. In 3 patients tumor stabilization was estimated, the others - various local/regional recurrences were identified. It had been shown that the basaloid subtype of adenocystic LGC prognostically was the most unfavorable. Distant metastases were found in 9 patients, 4 of them died (median follow up - 22.5 months).

Conclusion. The efficiency of LGC treatment remains low with high risk of local and

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России.
г. Москва, Россия.

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases.
Moscow, Russia.

regional recurrence. Prognosis of LGC depends on several factors, including the histological type of the tumor, the presence of perineural invasion and, possibly, on the patient's age.

Keywords: lacrimal gland tumors, the lacrimal gland cancer, lacrimal gland carcinoma treatment, prognosis

Corresponding author: Amiryman A.G., e-mail: amiryman@yandex.ru

For citation: Saakyan S.V., Amiryman A.G., Valskiy V.V., Mironova I.S., Maybogin A.M. Lacrimal gland carcinoma: efficacy of combined treatment and prognoses. REJR. 2017; 7 (2):8-20. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-2-8-20.

Received: 29.03.2017

Accepted: 05.05.2017

Введение. Слезная железа, будучи локализованной в слезной ямке, является «гаванью» для различных патологических процессов эпителиальной и неэпителиальной природы. Нередко слезную железу рассматривают как «малую» слюнную железу, что обусловлено их общим эмбриональным происхождением и схожими морфологическими типами опухолевой трансформации тканей [1 - 5]. Частота новообразований слезной железы в популяции составляет примерно 1,3 случаев на 1 млн. населения в год, из которых частота опухолевых поражений составляет менее 1 случая на 1 млн. населения в год [6 - 10].

Удельный вес опухолей слезной железы колеблется от 6 до 35% (в среднем 10%) от всех опухолевых и неопухолевых процессов орбиты [4, 5, 7, 9, 11]. При этом на долю эпителиальных опухолей приходится до половины случаев (от 34% до 54%), большая часть из которых представлена доброкачественными процессами, чаще всего – плеоморфной аденомой [4, 8, 11 - 16]. Другие варианты доброкачественных эпителиальных опухолей слезной железы представлены онкоцитомой, миоэпителиомой и опухолью Вартина, которые являются крайне редкими морфологическими типами [9, 17 - 20].

Рак слезной железы (РСЖ) – это первичная злокачественная эпителиальная опухоль слезной железы. Из-за редкой патологии возникают сложности определения частоты данного заболевания. Большинство работ представлены в виде описания единичных клинических случаев. По данным японских исследователей, частота встречаемости РСЖ в возрастной группе 60-75 лет составляет 0,024 случаев на 100 тыс. населения в год [16]. Страдают преимущественно лица молодого и среднего трудоспособного возраста, однако некоторые варианты рака (например, аденокистозный рак) могут наблюдаться и в первой декаде жизни [21]. Имеются данные, что женщины болеют несколько чаще, чем мужчины [4, 11]. РСЖ характеризуется прогрессирующим течением, ран-

ней инфильтрацией мягких тканей орбиты, надкостницы и костных стенок орбиты, с высоким риском локального и/или регионального рецидивирования и метастазирования [14, 22 - 24].

Классификация РСЖ подразумевает, в первую очередь, его распределение на гистологические варианты. Выделяют несколько гистологических типов РСЖ: аденокистозный рак слезной железы (60% случаев), плеоморфная аденокарцинома (20% случаев), первичная (de novo) аденокарцинома (10% случаев), мукоэпидермоидная карцинома (5% случаев) и другие раки (5% случаев). Современная классификация РСЖ разработана AJCC (American Joint Committee on Cancer) с применением системы TNM (T-tumor, N-node, M-metastases), которая базируется на данных размеров и распространенности опухоли и дополняет, таким образом, имеющуюся морфологическую классификацию (табл. №1) [25].

Лечение РСЖ остается наиболее сложной проблемой офтальмоонкологии. На сегодняшний день не существует единого мнения о тактике ведения данных больных [6, 26, 27]. В то же время, большинство авторов сходятся во мнении, что хирургическое лечение (орбитотомия или экзентерация) с курсом радиооблучения орбиты является основным в схеме ведения больных РСЖ [27].

Имея многолетний опыт лечения больных с опухолями орбиты, в том числе и РСЖ, целью настоящего исследования явилась оценка эффективности лечения и определение витального прогноза у больных РСЖ в отдаленном периоде наблюдения.

Материалы и методы.

Проведен анализ результатов лечения 26 больных (17 женщин, 9 мужчин) РСЖ в возрасте от 10 до 69 лет (средний возраст – 38,9±14,9 лет), из них двое детей в возрасте 10 лет. Все больные проходили хирургическое лечение в отделе офтальмоонкологии и радиологии Московского НИИ глазных болезней в период с 01.2010 по 12.2014 год. Поражение правой

Таблица №1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) классификация рака слезной железы, 2017.

Первичная опухоль (Т)	
Tx	Первичную опухоль не удается определить
T0	Отсутствие признаков первичной опухоли
T1	Максимальный диаметр опухоли ≤ 2 см, с/без распространения в мягкие ткани орбиты
T1a	Без инфильтрации надкостницы или кости
T1b	Инфильтрация только надкостницы
T1c	Инфильтрация надкостницы и кости
T2	Максимальный диаметр опухоли > 2 см, но ≤ 4 см
T2a	Без инфильтрации надкостницы и кости
T2b	Инфильтрация только надкостницы
T2c	Инфильтрация надкостницы и кости
T3	Максимальный диаметр опухоли > 4 см
T3a	Без инфильтрации надкостницы или кости
T3b	Инфильтрация только надкостницы
T3c	Инфильтрация надкостницы и кости
T4	Опухоль прорастает с сопредельные анатомические зоны (головной мозг, носовые пазухи, крылонебную ямку, височную ямку, кавернозный синус)
T4a	Максимальный диаметр опухоли ≤ 2 см
T4b	Максимальный диаметр опухоли > 2 см, но ≤ 4 см
T4c	Максимальный диаметр опухоли > 4 см
Региональные лимфатические узлы (N)	
Nx	Региональные лимфатические узлы не удается определить
N0	Отсутствие региональных лимфатических метастазов
N1	Наличие региональных лимфатических метастазов
Дистантные метастазы (M)	
M0	Отсутствие дистантных метастазов
M1	Наличие дистантных метастазов

орбиты выявлено у 17 больных, левой – у 9 больных. Диагноз РСЖ установлен впервые у 16 больных, у остальных 9 пациентов – повторно, они поступили в стационар с рецидивом опухоли слезной железы для проведения повторного хирургического лечения.

Помимо комплекса стандартных офтальмологических исследований всем больным проводилась компьютерная томография (КТ) и высокоразрешающее ультразвуковое сканирование (УЗДС). КТ орбит является основным инструментальным методом исследования, которую проводили с реконструкцией в аксиальной и фронтальной плоскостях, с минимальным шагом томографирования (1-2 мм). С помощью КТ орбит определяли размер опухоли, ее структуру, распространенность процесса, наличие инфильтрации костей и мягких тканей орбиты, целостность костных стенок.

С помощью УЗДС определяли экоструктуру опухоли, контуры опухоли, ее размеры, вовлечение в опухолевый процесс экстраокулярных мышц, наличие, характер и степень выраженности опухолевой неоваскуляризации, компрессию глазного яблока и зрительного нерва

опухолевым узлом.

Необходимо отметить, что основным условием для хирургического лечения больных РСЖ (как первичных, так и с рецидивами) в условиях офтальмологического стационара явилось локализация патологического процесса в пределах орбиты. При выявлении признаков распространения опухоли в сопредельные анатомические зоны (пазухи носа, головной мозг, височную ямку) на догоспитальном этапе больные направлялись на лечение в соответствующие профильные учреждения.

Все пациенты подверглись хирургическому лечению (поднадкостничная орбитотомия с локальным иссечением опухоли) с последующей морфологической верификацией диагноза. Поднадкостничная экзентерация была проведена только у одного больного в связи с рецидивом опухоли и невозможностью ее локального удаления из-за распространенности процесса с инфильтрацией экстраокулярных мышц.

Все пациенты после хирургического лечения направлялись к радиологам для проведения наружного облучения пораженной орбиты с рекомендуемой суммарной дозой облучения 60 Гр.



Рис. 1 (Fig. 1).

Рис. 1. Фотография.

Внешний вид больного РСЖ.

Fig. 1. Foto.

General appearance of a patient with a lacrimal gland cancer.

Динамическое наблюдение осуществляли с интервалом в каждые 6 месяцев. С больными, которые длительное время не являлись в Институт на консультацию, связывались по телефону, указанному на амбулаторной карте или истории болезни, или по телеграмме. Сроки наблюдения составили от 13 до 204 месяцев (медиана – 22,5 мес.) с момента хирургического лечения.

Результаты.

За период с 2010 по 2014 гг. в отделе офтальмоонкологии и радиологии Института проведено лечение 1301 больного с новообразованием орбиты, из которых 290 (22,3%) составили больные со злокачественными опухолями. Доля злокачественных опухолей слезной железы в группе больных со злокачественными новообразованиями орбиты составила примерно 5,15% (67 больных), из которых первичный РСЖ диагностирован у 23,9% (16 больных). Таким образом, по нашим данным частота первичной диагностики РСЖ составила 1,2% среди всех больных с новообразованиями орбиты и 5,5% среди всех злокачественных опухолей орбиты.

Анализ анамнеза показал, что у большинства больных (23 человека) длительность заболевания от момента появления первых признаков до постановки диагноза варьировала от 6 месяцев до 2 лет. У 3 больных отмечали более длительный анамнез заболевания (более 3 лет) – больные ранее были пролечены с диагнозом плеоморфная аденома.

У всех больных отмечали орбитальную симптоматику, характерную для поражения слезной железы: экзофтальм со смещением глаза книзу/книзу-кнутри, птоз, ограничение подвижности глаза и диплопия, визуальные нарушения (рис. 1). Почти половина больных (12 человек) отмечали болевые ощущения в области орбиты. При пальпации в верхне-наружном отделе орбиты определяли плотное, несмещаемое образование с бугристой поверхностью, иногда болезненное при пальпации.

Корригированная острота зрения была высокой и составляла в среднем $0,75 \pm 0,2$, при этом остроту зрения от 0,7 до 1,0 имели 15

больных.

По данным КТ у всех больных определяли объемное образование с неровными границами, локализующееся в верхне-наружном отделе орбиты. Изменения костной стенки в виде ее узурации выявлены у 13 больных (7 первичных и 6 повторных) (рис. 2 а), а сквозной дефект костной стенки – у 4 больных (у 3 первичных и 4 повторных больных) (рис. 2 б). У остальных 9 больных (из них двое повторные) костно-деструктивных изменений стенок орбиты не отмечено. В ряде случаев (у 12 больных) в толще опухоли определяли участки обызвествления (кальцификаты), визуализируемые как зоны повышенной рентгеновской плотности различных размеров (рис. 2 в). При больших опухолях (более 2,5 см) (5 больных) определяли компрессию глаза с изменением длины ее передне-задней оси и с появлением рефракционных нарушений, а также инфильтрацию экстраокулярных мышц (рис. 2 г).

Комплексное ультразвуковое исследование, которое включало режим двумерного серошкального сканирования (В-режим) и цветового доплеровского кодирования (ЦДК), позволило определить ряд эхографических особенностей. У большинства больных (20 человек) в В-режиме определяли опухолевую ткань с нечеткими, неровными контурами, неоднородной структурой, с включением гипо- и гиперэхогенных зон. Денситометрические характеристики опухоли, оцененные путем построения серошкальных тканевых гистограмм, варьировали от 87 до 115 усл. ед. При больших размерах опухоли (> 4см) (у 5 больных) выявляли компрессию глаза с развитием гемодинамических нарушений в нем, что проявлялось деформацией глазного яблока, утолщением оболочек глаза и проминенцией диска зрительного нерва в стекловидное тело. В режиме ЦДК у всех больных выявлялись признаки внутритканевого потока, свидетельствующие о наличии внутриопухолевых сосудов, имеющих хаотичное распределение цветовых картограмм по всей площади образования (рис. 3).

Морфологическая диагностика подтвердила РСЖ у всех больных, при этом у преобладающего большинства (у 15 из 26 больных) – аденокистозный рак, значительно реже наблюдались другие гистологические варианты РСЖ: плеоморфная аденокарцинома (4 больных), первичная аденокарцинома (3 больных), миепителиальная карцинома (2 больных) и по одному больному с низкодифференцированной аденокарциномой и мукоэпидермоидной карциномой (рис. 4).

В процессе динамического наблюдения выявлено, что только у 5 из 16 первичных больных РСЖ (4 больных с аденокистозным раком и один больной с плеоморфной аденокарциномой)



Рис. 2 а (Fig. 2 а).



Рис. 2 б (Fig. 2 в).

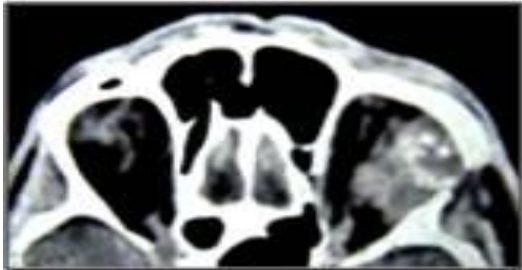


Рис. 2 в (Fig. 2 с).

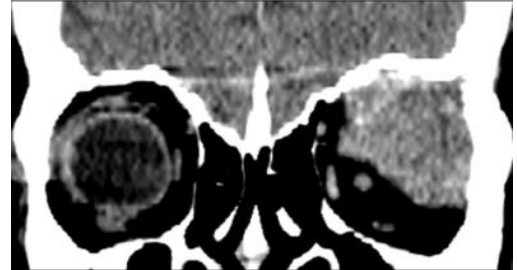


Рис. 2 г (Fig. 2 д).

Рис. 2. МСКТ орбит. РСЖ.

- а - узурация костной стенки (несквозной дефект) в зоне прилегания опухоли (стрелка).
- б - сквозной костный дефект костной стенки.
- в - кальцификаты в толще опухоли.
- г - инфильтрация экстраокулярных мышц опухолью.

Fig. 2. MSCT, orbit region. Lacrimal gland cancer.

- a - axial reconstruction. Erosion of the bone wall (blind-ended defect) in the area of a tumor (arrow).
- b - sagittal reconstruction. Perforated defect of a bone wall.
- c - axial reconstruction. Calcifications within tumor.
- d - coronal reconstruction. Tumor infiltration of extraocular muscles.

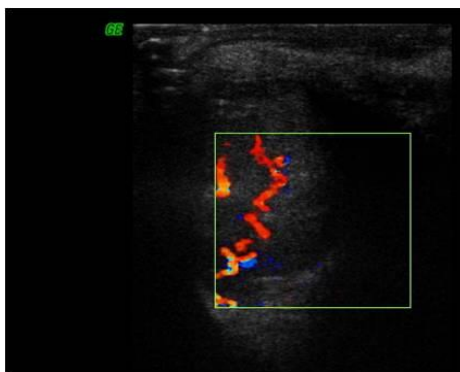


Рис. 3 (fig. 3).

Рис. 3. УЗИ (УЗДС) орбиты. РСЖ.

Fig. 3. US (duplex sonography), orbit region. Lacrimal gland cancer.

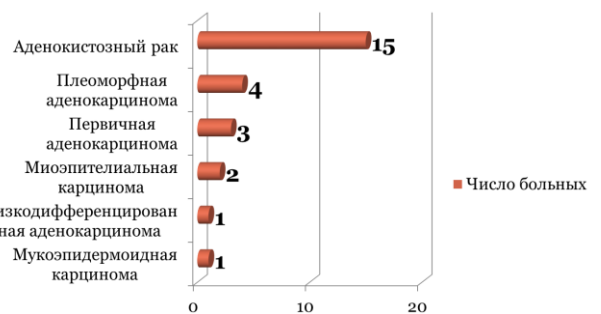


Рис. 4 (fig. 4).

Рис. 4. Диаграмма.

Частота различных гистологических форм РСЖ.

Fig. 4. Diagram.

The frequency of various histological forms of lacrimal gland cancer.

отмечена стабилизация опухолевого процесса без признаков локального/регионального рецидива при медиане наблюдения 15 месяцев (12 - 21 мес.). У остальных больных (21 больной) отмечались различные варианты локального и/или регионального рецидива. Локальные рецидивы чаще всего выявляли в зоне локализации слезной железы, однако у 7 больных рецидив отмечен и в других отделах: вдоль нижней стенки (3 больных), в верхне-внутреннем отделе (3 больных) и вдоль внутренней стенке (1 больной) орбиты (рис. 5). Региональные рецидивы заключались в продолженном росте РСЖ за пределы орбиты, чаще всего – прораствание опухоли в головной мозг (интракраниальный рост) (рис. 6).

Наиболее «благоприятное» течение продемонстрировали пациенты с ранее установленным диагнозом плеоморфной аденомы (у трех из 9 повторных больных РСЖ). Данные пациенты неоднократно (от 2 до 5 раз) подвергались хирургическому лечению из-за рецидива опухоли слезной железы. В настоящее время, при сроках наблюдения 65 мес., 108 мес. и 204 мес. соответственно, наблюдается стабилизация процесса, отсутствие признаков локального/регионального рецидива и отдаленных метастазов.

Из пролеченных нами двоих детей, у одного ребенка гистологически подтвержден рак в плеоморфной аденоме, у другого – мукоэпидермоидный рак. В настоящее время, спустя 24 мес. после хирургического и лучевого лечения оба ребенка живы, признаков локального/регионального рецидива нет.

Как было отмечено, аденокистозный тип РСЖ подтвержден у подавляющего большинства больных – у 15 из 26 больных (9 женщин и 6 мужчин). Нами диагностированы следующие морфологические субтипы аденокистозного РСЖ: базалоидный (солидный) субтип – у 6 больных, крибриформный вариант – у 6 больных и тубулярный субтип – у 3 больных (табл. №2), (рис. 7). Только у 3 больных с аденокистозным вариантом РСЖ отмечена стабилизация процесса после хирургического и лучевого лечения (медиана наблюдения – 16 мес., от 12 до 20 мес.), а у остальных (12 больных) наблюдались различные локальные и региональные рецидивы опухоли (медиана наблюдения – 15,2 мес., от 1 мес. до 28 мес.).

Необходимо отметить, что наихудшее клиническое течение имели больные с базалоидным гистологическим субтипом аденокистозного РСЖ. У всех данных больных отмечался рецидив образования в ранние сроки после проведенного курса хирургического и лучевого лечения. Частота выявления отдаленных метастазов у данной группы больных также оказалась выше, чем у больных с другими субтипами

РСЖ.

Периневральная инвазия, как один из основных факторов риска рецидива и распространения опухоли в сопредельные анатомические зоны, чаще всего наблюдалась у всех больных с тубулярным субтипом аденокистозного РСЖ, причем у двоих из них отмечен рецидив опухоли с интракраниальным ростом через 12 и 36 мес. после хирургического и лучевого лечения.

К моменту анализа результатов исследования отдаленные метастазы выявлены у 9 больных (1/3) при сроках наблюдения от 8 до 48 мес. (медиана – 16 мес.) с момента окончания лечения. Отдаленные метастазы чаще всего отмечали в кости, головной мозг, легкие и лимфатические узлы (рис. 8 а, б). Из них 4 пациента (с аденокистозным раком (3 больных) – базалоидный субтип (2), тубулярный субтип (1); первичной аденокарциномой (1 больной)) погибли от метастазов (медиана наблюдения – 22,5 мес.).

Обсуждение.

РСЖ относятся к редкой группе онкопатологии органа зрения, в связи с чем, определение заболеваемости РСЖ в общей популяции весьма затруднительно. Большинство имеющихся в литературе публикаций носит описательный характер единичных наблюдений, либо литературных обзоров.

По данным нашего отдела частота РСЖ составила около 1,2% от всех новообразований орбиты и 5,5% от всех злокачественных опухолей орбиты, что в целом согласуется с данными, приведенными в литературе [4, 5, 14]. Из всех морфологических вариантов РСЖ аденокистозный рак является наиболее частым проявлением и составляет более 70% от всех диагностируемых РСЖ (в нашем исследовании – у 15 из 26 больных) [4, 5, 22, 28 - 30]. По наблюдениям датских ученых частота аденокистозного РСЖ в популяции составляет примерно 0,1 случай на 1 млн. населения в год [7]. Данный вариант РСЖ составляет 29% от всех эпителиальных опухолей слезной железы, 13,8% от всех злокачественных опухолей слезной железы и 1,6-5% от всех опухолей орбиты [14, 30 - 33].

Литературные данные свидетельствуют о том, что РСЖ поражает в основном пациентов молодого трудоспособного возраста и преимущественно женского пола, что также имело отражение и в нашем исследовании [14, 21].

Диагностика РСЖ традиционно базируется на данных анамнеза, клинической картины и результатов инструментальных методов исследования, которые в совокупности позволяют предположить злокачественный характер поражения. Однако окончательный диагноз устанавливается только после гистологического исследования. Молодой возраст, быстрое нараста-



Рис. 5 а (Fig. 5 а).

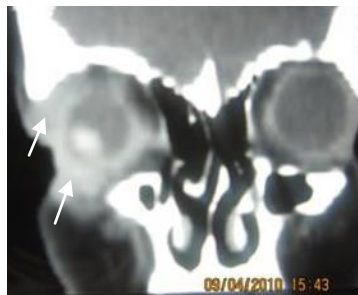


Рис. 5 б (Fig. 5 б).



Рис. 5 в (Fig. 5 с).

Рис. 5. Рецидив РСЖ в ниже-наружном и выше-наружном отделах орбиты через 18 месяцев после комбинированного (хирургического и лучевого) лечения.

а - фотография. Внешний вид больной (стрелки).

б - МСКТ орбит.

в - фотография. Макропрепарат.

Fig. 5. The recurrence of lacrimal gland cancer in inferior-external and superior-external orbital regions in 18 months after combined treatment (surgical and radiation therapy).

а - foto. General appearance of a patient (arrows).

б - MSCT, orbit region.

с - foto. Gross specimen.



Рис. 6 (Fig. 6).

Рис. 6. КТ орбит, аксиальная реконструкция.

Больной РСЖ через 20 мес. после комбинированного лечения (хирургического и лучевого). Определяется рецидив опухоли с интракраниальным ростом.

Fig. 6. MSCT, orbit region, axial reconstruction.

A patient with lacrimal gland cancer in 20 months after combined treatment (surgical and radiation therapy). The recurrence of lacrimal gland cancer with intracranial growth.

Таблица № 2. Гистологические субтипы аденокистозного РСЖ.

Субтипы аденокистозного РСЖ	Локальный/региональный рецидив, сроки после операции, мес.	Периневральная инвазия	Отдаленные метастазы
Базалоидный (n=6)	У всех больных (3-12 мес)	0	4
Крибриформный (n=6)	У 3 из 6 больных (26-36 мес)	2	2
Тубулярный (n=3)	У 2 из 3 больных (12 и 36 мес)	3	1

ние клинической симптоматики, боли в орбите – признаки злокачественного характера поражения [11, 22, 34, 35]. Боль в орбите обусловлена особенностями роста злокачественной опухоли, а именно – ранней периневральной инвазией и инфильтрацией экстраокулярных мышц [17, 22, 36]. По наблюдению von Holsten и соавт. у 80% больных боль в орбите была первым признаком манифестации РСЖ [9, 10].

Инструментальная диагностика, в частности КТ и МРТ, наиболее информативны для предоперационного предположения диагноза РСЖ. Особенностью злокачественных опухолей слезной железы в отличие от доброкачественных процессов является нечеткость и неровность контуров опухоли, эрозия прилежащей кости и наличие кальцификатов в опухолевой ткани, которые чаще определяются при РСЖ, чем при доброкачественных опухолях [28, 37 - 39]. Считается, что МРТ имеет некоторые преимущества для определения периневральной инвазии, особенно у больных с аденокистозным вариантом РСЖ [39]. Необходимо также отметить, что на начальных этапах развития РСЖ не существует специфических КТ и МР-признаков, что в свою очередь затрудняет раннее выявление РСЖ. Последнее приводит к установке ошибочного диагноза, чаще всего дакриoadенита, и, соответственно, неправильному и несвоевременному лечению. Комплекс ультразвуковых методов исследования также информативен как для предположения злокачественного процесса в слезной железе, так и определения состояния окружающих мягких тканей орбиты и глаза. Примечательно то, что методика не позволяет оценить состояние костных стенок орбиты, в связи с чем, должна применяться в комплексе с компьютерной томографической диагностикой орбит.

Тактика ведения больных с РСЖ является наиболее дискуссионным вопросом, основная проблема заключается в отсутствии на сегодняшний день таргетного химиотерапевтического лечения и толерантности РСЖ к лучевым методам лечения. В связи с этим большинство офтальмоонкологов сходятся во мнении, что хирургическое лечение является основным в схеме ведения больных с РСЖ [10, 26], хотя и в этом положении возникают разногласия. Есть мнение, что хирургическое лечение при РСЖ должно подразумевать только экзентерацию орбиты с/без удалением пораженной опухолью кости, мотивируя тем, что радикальная экзентерация опухоли не возможна из-за инфильтративного характера ее роста [40]. В тоже время имеются данные, что проведение экзентерации орбиты при РСЖ не снижает риск метастазирования и, соответственно, не увеличивает выживаемость больных РСЖ, в связи с чем, некоторые авторы сомневаются в целесообразности

проведения столь калечащей и инвалидизирующей операции [24, 26].

Дискуссионным остается и вопрос о необходимости облучения орбиты после хирургического лечения, учитывая высокую толерантность РСЖ к ионизирующему излучению. Существует также мнение, что малые и локальные формы рака не требуют послеоперационного облучения, однако большинство ученых придерживается мнения, что лучевая терапия является обязательным в схеме ведения больных с РСЖ. Показано, что риск локального рецидива опухоли у больных, не получивших радиооблучение после операции, оказался в 3 раза выше, чем у больных, подвергшихся облучению (61% против 20%) [41]. Традиционно применяется дистанционная гамма-терапия, но в литературе имеются сведения об использовании и других источников для облучения орбиты. Среди них следует отметить нейтронное облучение, протонотерапию, брахитерапию, облучение с использованием карбоновых ионов, а также первые результаты с применением трехмерной конформной радиотерапии (3D-CRT) [2, 42 - 49]. Несмотря на то, что авторы данных работ демонстрируют высокую эффективность применения представленных методов облучения в схеме комплексного лечения РСЖ, на сегодняшний день они не нашли широкого применения в клинической практике.

Определенные надежды могут быть возложены на обучение и с помощью кибер-ножа, при котором создаются условия для повышения очаговой дозы излучения без переоблучения окружающих тканей. К сожалению, использование данной методики ограничивается недостаточным числом радиологических установок в России, отсутствием у медперсонала должного опыта облучения орбитальной зоны, а также дороговизной методики. Кроме того, гипотетически может рассматриваться и возможность проведения дооперационного облучения опухоли, которая нашла применение при лечении ряда других злокачественных процессов.

Учитывая тот факт, что рецидивы РСЖ развивались не только в зоне локализации слезной железы, но и в других отделах орбиты, в частности и в нижних и во внутренних ее отделах, то необходимо рассмотреть возможность наружного облучения и других ее отделов для уменьшения риска локального рецидива. Кроме того, необходимо также рассматривать возможность облучения основания мозга из-за высокого риска интракраниального роста рака, особенно у больных с морфологически подтвержденными данными периневральной инвазии опухоли.

В настоящее время активно обсуждается вопрос о целесообразности использования химиотерапии в схеме лечения больных РСЖ. В

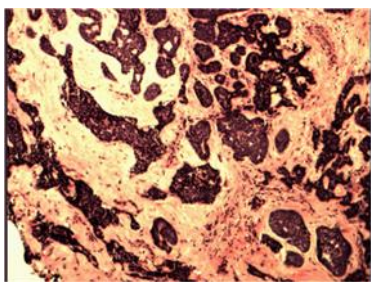


Рис. 7 а (Fig. 7 а).

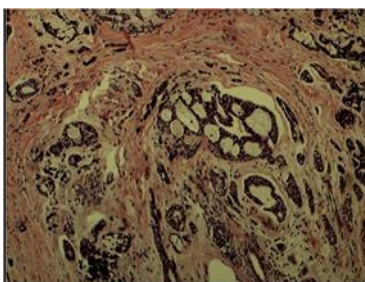


Рис. 7 б (Fig. 7 в).

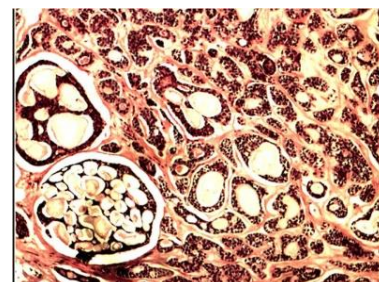


Рис. 7 в (Fig. 7 с).

Рис. 7. Микропрепараты. Гистологические субтипы аденокистозного РСЖ.

а - базалоидный субтип.

б - кририбриформный субтип.

в - тубулярный субтип.

Fig. 7. Microsection. Histological subtypes of adenocystic lacrimal gland cancer.

a - basaloid subtype.

b - cribriform subtype.

c - tubular subtype.

нашей стране применяется адъювантная химиотерапия у больных с распространенным вариантом РСЖ или как паллиативное лечение при генерализованных формах рака. С учетом небольшого числа наблюдений, эффективность адъювантной ХТ при РСЖ не доказана, однако имеются данные, что адъювантная ХТ не продемонстрировала определенных преимуществ при других раках головы и шеи [50]. В 1998 году Meldrum была предложена схема неоадъювантной интраартериальной химиотерапии у больных РСЖ до начала проведения какого-либо хирургического лечения, которая в ряде учреждений активно применяется [30, 51, 52]. Имеются данные, что применение интраартериальной химиотерапии в схеме ведения больных РСЖ позволяет повысить общую и безрецидивную выживаемость [52, 53].

Гистологический вариант РСЖ является одним из основных факторов, влияющих на течение опухолевого процесса. Например, 5-летняя выживаемость при аденокистозном раке составляет примерно 50%, а 10-летняя – всего 20% [22, 24, 37]. Из проанализированных нами морфологических вариантов РСЖ наиболее доброкачественное течение имели у больных раком в плеоморфной аденоме (3 больных).

Кроме того, как показали наши исследования, определение субтипов аденокистозного РСЖ также может иметь прогностическое значение. Так, по нашим данным базалоидный субтип (у 6 из 15 больных с аденокистозным РСЖ) характеризовался наихудшим течением – ранними сроками рецидива после комбинированного лечения (орбитотомия с последующей лучевой терапией) и метастазированием (см.

табл. №3). Наши результаты согласуются с данными ряда авторов, что подтверждает необходимость детального морфологического анализа гистологического субстрата [14, 21, 41, 54 - 57].

Помимо морфологического типа опухоли, важным фактором в опухолевой прогрессии является периневральная инвазия, которая часто ассоциируется с высоким риском локального и регионального рецидива (чаще всего в головной мозг) и дистантных метастазов [41]. Кроме того, прогноз при РСЖ зависит непосредственно от размеров опухоли, ее распространенности в орбите и инфильтрации окружающих мягких тканей и прилежащих костей. По данным Ahmad S. и соавт. больные с опухолями в стадии Т3 демонстрировали значительно худший витальный прогноз, чем больные с опухолями стадии Т1 и Т2 [41].

Необходимо также отметить, что у двоих детей на сегодняшний день при сроках наблюдения 24 месяцев отсутствуют признаки локального рецидива и генерализации опухолевого процесса, что, возможно, обусловлено более низкой гистологической активностью РСЖ у детей и подростков и, соответственно, более высокой их выживаемостью [21].

В настоящее время имеются публикации о выявлении ряда генетических нарушений при аденокистозном раке других локализаций такие, как потеря гетерозиготности в 6p, 12q и 17q парах хромосом, удвоение 17q, 8q и 11q. Было показано, что потеря гетерозиготности в локусах 1p32-p36 и 6q23-q27 при аденокистозном варианте рака ассоциируется с плохим витальным прогнозом [58, 59]. Схожие молекулярно-генетические нарушения были выявлены и

при раке слюнной железы [58]. Возможно, что дальнейшее изучение молекулярно-генетических нарушений при РСЖ может послужить толчком для разработки таргетной терапии больных данного профиля [30].

На основании нашего исследования можем сделать следующие выводы.

Выводы:

1. Частота РСЖ по данным отдела офтальмоонкологии и радиологии составила 1,2% среди всех новообразований орбиты и 5,5% среди всех злокачественных опухолей орбиты.

2. Лучевые методы исследования позволяют судить о размерах, структуре и распространенности патологического процесса в орбите и являются ведущими в схеме диагностики РСЖ.

3. Несмотря на применение комбинированных методов, эффективность лечения РСЖ остается низкой с высоким риском локального и регионального рецидивирования.

4. Необходим мультидисциплинарный подход к ведению больных с РСЖ, согласованность действий врачей разных специальностей – офтальмологов-онкологов, радиологов-

химиотерапевтов, патоморфологов, что позволит оказать своевременную и квалифицированную медицинскую помощь.

5. Учитывая риск развития рецидива и в других отделах орбиты, а также вероятность интракраниального роста опухоли, необходимо рассмотреть возможность облучения не только области слезной железы, но и других отделов орбиты, а также зоны основания мозга.

6. Прогноз при РСЖ серьезный и зависит от ряда факторов, в том числе гистологического типа опухоли, наличия периневральной инвазии и, возможно, от возраста пациентов.

7. Определенные надежды могут быть возложены на молекулярные исследования, которые позволят разработать в дальнейшем таргетную терапию больных с разными видами рака слезной железы.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Ellis G.L., Auclair P.L. *Tumors of the Salivary Glands*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; Fascicle 17, 1996: 1-457.
2. Gensheimer M.F., Rainey D., Douglas J.G. et al. Neutron radiotherapy for adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmol. Plast. Reconstr. Surg.* 2013; 29 (4): 256-60.
3. Shields C.L., Shields J.A. Lacrimal gland tumors. *Int Ophthalmol. Clin.* 1993; 33(3): 181-188.
4. Shields J.A., Shields C.L., Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: the 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology* 2004; 111 (5): 997-1008.
5. Shields J.A., Shields C.L., Epstein J.A., Scartozzi R., Eagle R.C. Primary epithelial malignancies of the lacrimal gland: the 2003 Ramon L. Font lecture. *Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery*. 2004; 20 (1): 10-21.
6. Woo K.I., Yeom A., Esmaeli B. Management of Lacrimal Gland Carcinoma: Lessons From the Literature in the Past 40 Years. *Ophthalmol. Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 32 (1): 1-10.
7. von Holstein S.L., Therkildsen M.H., Prause J.U., Stenman G., Siersma V.D., Heegaard S. Lacrimal lesions in Denmark between 1974 and 2007. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91 (4): 349-354.
8. Holstein S.L., Rasmussen P.K., Heegaard S. Tumors of the lacrimal gland. *Seminars in diagnostic pathology*. 2016 (33): 156-163.
9. Holstein S.L., Coupland S.E., Briscoe D., Le Tourneau C., Heegaard S. Epithelial tumours of the lacrimal gland: a clinical, histopathological, surgical and oncological survey. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91 (3): 195-206.
10. Holstein S.L. Tumours of the lacrimal gland. Epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91 (Thesis 6): 1-28.
11. Бровкина А.Ф., Таджиева З.А. Клинико – эпидемиологи-

- ческое изучение новообразований слезной железы. *Вестн. Офтальмол.* 2009; 3: 3-8.
12. Polito E., Leccisotti A. Epithelial malignancies of the lacrimal gland: survival rates after extensive and conservative therapy. *Ann. Ophthalmol.* 1993; 25: 422-6.
13. Font R.L., Gamel J.W. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: a clinicopathologic study of 79 cases. *Ocular Pathology Update*. 1980, PP. 277-83.
14. Font R.L., Smith S.L., Bryan R.G. Malignant epithelial tumors of the lacrimal gland: a clinicopathologic study of 21 cases. *Arch. Ophthalmol.* 1998; 116: 613-6.
15. Ohtsuka K., Hashimoto M., Suzuki Y., A review of 244 orbital tumors in Japanese patients during 21 years period: origins and locations. *Jpn J Ophthalmol* 2005; 49: 49-55.
16. Lacrimal Gland Tumor Study G. An epidemiological survey of lacrimal fossa lesions in Japan: number of patients and their sex ratio by pathological diagnosis. *Jpn J Ophthalmol.* 2005; 49: 343-8.
17. Font R.L., Croxatto J.O., Rao N.A. Tumors of the lacrimal gland. In: Silverberg SG (ed.). *Tumors of the eye and ocular adnexa*, 4th edn. Washington, DC: American Registry of Pathology/Armed Forces Institute of Pathology. 2006. 223-246.
18. Calle C.A., Castillo I.G., Eagle R.C., Daza M.T. Oncocytoma of the lacrimal gland: case report and review of literature. *Orbit.* 2006; 25 (3): 243-247.
19. Heathcote J.G., Hurwitz J.J., Dardick I. A spindle cell muoepithelioma of the lacrimal gland. *Arch Ophthalmol.* 1990; 108 (8): 1135-1139.
20. Bonavolonta G., Tranfa F., Staibano S., Di Matteo G., Orabona P., De Rosa G. Warthin tumor of the lacrimal gland. *Arch ophthalmol.* 1997; 124 (6): 857-858.
21. Tellado M.V., McLean I.W., Specht C.S., et al. Adenoid cystic carcinomas of the lacrimal gland in childhood and adolescence.

- Ophthalmology* 1997; 104: 1622-5.
22. Wright J.E., Rose G.E., Garner A. Primary malignant neoplasms of the lacrimal gland. *Br. J. Ophthalmol.* 1992; 76: 401-7.
23. Полякова С.И. Выживаемость больных эпителиальными опухолями слезной железы. *ПОЖ.* 2010; 2: 26-29.
24. Esmaeli B., Ahmadi M.A., Youssef A. et al. Outcomes in patients with adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 20: 22-6.
25. White W.A., Esmaeli B., Dutton J.J., Heegaard S., Yin V., Sauerwein W.A.G., Coupland S.E., Finger P.T. Lacrimal gland carcinoma. In *AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition*, Springer, 2017, PP. 833-841.
26. Esmaeli B., Golio D., Kies M., DeMonte F. Surgical management of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2006; 22 (5): 366-70.
27. Garden A.S., Weber R.S., Morrison W.H. et al. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 32: 619-26.
28. Alkatan H.M., Al-Harkan D.H., Al-Mutlaq M., Maktabi A., Elkhamary S.M. Epithelial lacrimal gland tumors: A comprehensive clinicopathologic review of 26 lesions with radiologic correlation. *Saudi J. Ophthalmol.* 2014; 28 (1): 49-57.
29. Chawla B., Kashyap S., Sen S. et al. Clinicopathologic review of epithelial tumors of the lacrimal gland. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2013; 29 (6): 440-5.
30. 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. *Br. J. Ophthalmol.* 2011; 95 (11): 1483-9.
31. Bernardini F.P., Devoto M.H., Croxatto J.O. Epithelial tumors of the lacrimal gland: an update. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2008; 19: 409-13.
32. Mallen-St. Clair J., Arshi A., Tajudeen B., Abemayor E., St. John M. Epidemiology and treatment of lacrimal gland tumors: a population-based cohort analysis. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014; 140 (12): 1110-6.
33. Andreoli M.T., Aakalu V., Setabutr P. Epidemiological trends in malignant lacrimal gland tumors. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015; 152(2): 279-83.
34. Zeng J., Shi J.T., Li B., et al. Epithelial tumors of the lacrimal gland in the Chinese: a clinicopathologic study of 298 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248 (9): 1345-1349.
35. Lee D.A., Campbell R.J., Waller R.R., Ilstrup D.M. A clinicopathologic study of primary adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmology.* 1985; 92 (1): 128-134.
36. Ni C., Cheng S.C., Dryja T.P. et al. Lacrimal gland tumors: a clinicopathological analyses of 160 cases. *Int Ophthalmol. Clin* 1982; 22: 99-120.
37. Jung W.S., Ahn K.J., Park M.R. et al. The radiological spectrum of orbital pathologies that involve the lacrimal gland and the lachrymal fossa. *Korean J. Radiol.* 2007; 8: 336-42.
38. Mafee M.F., Edvard D.P., Koeller K.K., Dorodi S. Lacrimal gland tumors and simulating lesions: clinicopathologic and MR imaging features. *Radiol. Clin North Am* 1999; 37 (1): 409-413.
39. Vaidhyanath R., Kirke R., Brown L., Sampath R. Lacrimal fossa lesions: pictorial review of CT and MRI features. *Orbit.* 2008; 27 (6): 410-418.
40. Wright J.E. Factors affecting the survival of patients with lacrimal gland tumours. *Can. J Ophthalmol.* 1982; 17: 3-9.
41. Ahmad S.M., Esmaeli 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): 1210-5.
42. Prott F.J., Micke O., Haverkamp U., et al. Results of fast neutron therapy of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Anticancer Res.* 2000; 20: 3743-3749.
43. Douglas J.G., Laramore G.E., Austin-Seymour M. et al. Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck with neutron radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 46: 551-7.
44. Huber P.E., Debus J., Latz D. et al. Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: Neutrons, photons or mixed beam? *Radiother. Oncol.* 2001; 59: 161-67.
45. Pommier P., Liebsch N.J., Deschler D.G., et al. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2006; 132 (11): 1242-1249.
46. Tjil JWM, Koornneef L., Blank LECM, et. Al. Brachytherapy in the management of adenocarcinoma of the orbit. *Orbit.* 1990; 91: 145-7.
47. Shields J.A., Shields C.L., Freire J.E., Brady L.W., Komarnicky L. Plaque radiotherapy for selected orbital malignancies: preliminary observations. *Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery.* 2003; 19 (2): 91-95.
48. Mizoguchi N., Tsuji H., Toyama S. et al. Working Group for Ophthalmologic Tumors. Carbonion radiotherapy for locally advanced primary or postoperative recurrent epithelial carcinoma of the lacrimal gland. *Radiother. Oncol.* 2015; 114 (3): 373-7.
49. Roshan V., Pathy S., Mallick S. et al. Adjuvant Radiotherapy with Three-Dimensional Conformal Radiotherapy of Lacrimal Gland Adenoid Cystic Carcinoma. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9 (10): XC05-XC07.
50. Pignon J.P., Le Maitre A., Maillard E. et al. Meta-analyses of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomized trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009; 92: 4-14.
51. Meldrum M.L., Tse D.T., Benedetto P. Neoadjuvant intracavitary chemotherapy for treatment of advanced adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 315-21.
52. 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. *Am. J. Ophthalmol.* 2006; 141: 44-53.
53. Tse D.T., Kossler A.L., Feuer W.J., Benedetto P.W. Long-term outcomes of neoadjuvant intra-arterial cytoreductive chemotherapy for lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Ophthalmology.* 2013; 120 (7): 1313-23.
54. Ueda S., Goto H., Matsubayashi J., Nagao T. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: clinicopathological study. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2014; 118 (11): 963-7.
55. Gamel J.W., Font R.L. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: the clinical significance of a Basaloid histologic pattern. *Hum. Pathol.* 1982; 13: 219-25.
56. Wang F., Sun F.Y., Guo X.X., Xia S., Tang D.R. Imaging feature and clinical histological analysis of 12 adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2013; 49 (1): 47-51.
57. Shields C.L., Shields J.A., Eagle R.C., et al. Clinicopathologic

review of 142 cases of lacrimal gland lesions. *Ophthalmology* 1989; 96: 431-5.

58.vonHolstein S.L., Fehr A., Persson M., et al. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: MYB gene activation, genomic imbalances, and clinical characteristics. *Ophthalmology* 2013;

120 (10): 2130-2138.

59.White V.A. Update on lacrimal gland neoplasm's: Molecular pathology of interest. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2012; 26: 133-35.

References:

1. Ellis G.L., Auclair P.L. Tumors of the Salivary Glands. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; Fascicle 17, 1996: 1-457.

2. Gensheimer M.F., Rainey D., Douglas J.G. et al. Neutron radiotherapy for adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2013; 29 (4): 256-60.

3. Shields C.L., Shields J.A. Lacrimal gland tumors. *Int Ophthalmol. Clin.* 1993; 33(3): 181-188.

4. Shields J.A., Shields C.L., Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: the 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology* 2004; 111 (5): 997-1008.

5. Shields J.A., Shields C.L., Epstein J.A., Scartozzi R., Eagle R.C. Primary epithelial malignancies of the lacrimal gland: the 2003 Ramon L. Font lecture. *Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery*. 2004; 20 (1): 10-21.

6. Woo K.I., Yeom A., Esmaeli B. Management of Lacrimal Gland Carcinoma: Lessons From the Literature in the Past 40 Years. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 32 (1): 1-10.

7. von Holstein S.L., Therkildsen M.H., Prause J.U., Stenman G., Siersma V.D., Heegaard S. Lacrimal lesions in Denmark between 1974 and 2007. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91 (4): 349-354.

8. Holstein S.L., Rasmussen P.K., Heegaard S. Tumors of the lacrimal gland. *Seminars in diagnostic pathology*. 2016 (33): 156-163.

9. Holstein S.L., Coupland S.E., Briscoe D., Le Tourneau C., Heegaard S. Epithelial tumours of the lacrimal gland: a clinical, histopathological, surgical and oncological survey. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91 (3): 195-206.

10. Holstein S.L. Tumours of the lacrimal gland. Epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91 (Thesis 6): 1-28.

11. Brovkina A.F., Tadgieva Z.A., Clinico-epidemiological investigation of lacrimal gland neoplasms. *Vestn. Ophthalmol.* 2009; 3: 3-8.

12. Polito E., Leccisotti A. Epithelial malignancies of the lacrimal gland: survival rates after extensive and conservative therapy. *Ann. Ophthalmol.* 1993; 25: 422-6.

13. Font R.L., Gamel J.W. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: a clinicopathologic study of 79 cases. *Ocular Pathology Update*. 1980, PP. 277-83.

14. Font R.L., Smith S.L., Bryan R.G. Malignant epithelial tumors of the lacrimal gland: a clinicopathologic study of 21 cases. *Arch. Ophthalmol.* 1998; 116: 613-6.

15. Ohtsuka K., Hashimoto M., Suzuki Y., A review of 244 orbital tumors in Japanese patients during 21 years period: origins and locations. *Jpn J Ophthalmol* 2005; 49: 49-55.

16. Lacrimal Gland Tumor Study G. An epidemiological survey of lacrimal fossa lesions in Japan: number of patients and their sex ratio by pathological diagnosis. *Jpn J Ophthalmol.* 2005; 49: 343-8.

17. Font R.L., Croxatto J.O., Rao N.A. Tumors of the lacrimal

gland. In: Silverberg SG (ed.). Tumors of the eye and ocular adnexa, 4th edn. Washington, DC: American Registry of Pathology/Armed Forces Institute of Pathology. 2006. 223-246.

18. Calle C.A., Castillo I.G., Eagle R.C., Daza M.T. Oncocytoma of the lacrimal gland: case report and review of literature. *Orbit*. 2006; 25 (3): 243-247.

19. Heathcote J.G., Hurwitz J.J., Dardick I. A spindle cell muoepithelioma of the lacrimal gland. *Arch Ophthalmol.* 1990; 108 (8): 1135-1139.

20. Bonavolonta G., Tranfa F., Staibano S., Di Matteo G., Orabona P., De Rosa G. Warthin tumor of the lacrimal gland. *Arch ophthalmol.* 1997; 124 (6): 857-858.

21. Tellado M.V., McLean I W., Specht C.S., et al. Adenoid cystic carcinomas of the lacrimal gland in childhood and adolescence. *Ophthalmology* 1997; 104: 1622-5.

22. Wright J.E., Rose G.E., Garner A. Primary malignant neoplasms of the lacrimal gland. *Br. J. Ophthalmol.* 1992; 76: 401-7.

23. Polyakova S.I. Survival rate of patients with epithelial tumors of the lacrimal gland. *ROJ.* 2010; 2: 26-29.

24. Esmaeli B., Ahmadi M.A., Youssef A. et al. Outcomes in patients with adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 20: 22-6.

25. White W.A., Esmaeli B., Dutton J.J., Heegaard S., Yin V., Sauerwein W.A.G., Coupland S.E., Finger P.T. Lacrimal gland carcinoma. In *AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition*, Springer, 2017, PP. 833-841.

26. Esmaeli B., Golio D., Kies M., DeMonte F. Surgical management of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2006; 22 (5): 366-70.

27. Garden A.S., Weber R.S., Morrison W.H. et al. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 32: 619-26.

28. Alkatan H.M., Al-Harkan D.H., Al-Mutlaq M., Maktabi A., Elkhamary S.M. Epithelial lacrimal gland tumors: A comprehensive clinicopathologic review of 26 lesions with radiologic correlation. *Saudi J. Ophthalmol.* 2014; 28 (1): 49-57.

29. Chawla B., Kashyap S., Sen S. et al. Clinicopathologic review of epithelial tumors of the lacrimal gland. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2013; 29 (6): 440-5.

30. 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. *Br. J. Ophthalmol.* 2011; 95 (11): 1483-9.

31. Bernardini F.P., Devoto M.H., Croxatto J.O. Epithelial tumours of the lacrimal gland: an update. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2008; 19: 409-13.

32. Mallen-St. Clair J., Arshi A., Tajudeen B., Abemayor E., St. John M. Epidemiology and treatment of lacrimal gland tumors: a population-based cohort analysis. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014; 140 (12): 1110-6.

33. Andreoli M.T., Aakalu V., Setabutr P. Epidemiological trends in malignant lacrimal gland tumors. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015; 152(2): 279-83.
34. Zeng J., Shi J.T., Li B., et al. Epithelial tumors of the lacrimal gland in the Chinese: a clinicopathologic study of 298 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248 (9): 1345-1349.
35. Lee D.A., Campbell R.J., Waller R.R., Ilstrup D.M. A clinicopathologic study of primary adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmology.* 1985; 92 (1): 128-134.
36. Ni C., Cheng S.C., Dryja T.P. et al. Lacrimal gland tumors: a clinicopathological analyses of 160 cases. *IntOphthalmol. Clin* 1982; 22: 99-120.
37. Jung W.S., Ahn K.J., Park M.R. et al. The radiological spectrum of orbital pathologies that involve the lacrimal gland and the lachrymal fossa. *Korean J. Radiol.* 2007; 8: 336-42.
38. Mafee M.F., Edvard D.P., Koeller K.K., Dorodi S. Lacrimal gland tumors and simulating lesions: clinicopathologic and MR imaging features. *Radiol. Clin North Am* 1999; 37 (1): 409-413.
39. Vaidhyanath R., Kirke R., Brown L., Sampath R. Lacrimal fossa lesions: pictorial review of CT and MRI features. *Orbit.* 2008; 27 (6): 410-418.
40. Wright J.E. Factors affecting the survival of patients with lacrimal gland tumours. *Can. J Ophthalmol.* 1982; 17: 3-9.
41. Ahmad S.M., Esmaeli 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): 1210-5.
42. Prott F.J., Micke O., Haverkamp U., et al. Results of fast neutron therapy of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Anticancer Res.* 2000; 20: 3743-3749.
43. Douglas J.G., Laramore G.E., Austin-Seymour M. et al. Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck with neutron radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys.* 2000; 46: 551-7.
44. Huber P.E., Debus J., Latz D. et al. Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: Neutrons, photons or mixed beam? *Radiother. Oncol.* 2001; 59: 161-67.
45. Pommier P., Liebsch N.J., Deschler D.G., et al. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2006; 132 (11): 1242-1249.
46. Tjil JWM, Koornneef L., Blank LECM, et. Al. Brachytherapy in the management of adenocarcinoma of the orbit. *Orbit.* 1990; 91: 145-7.
47. Shields J.A., Shields C.L., Freire J.E., Brady L.W., Komarnicky L. Plaque radiotherapy for selected orbital malignancies: preliminary observations. *Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery.* 2003; 19 (2): 91-95.
48. Mizoguchi N., Tsuji H., Toyama S. et al. Working Group for Ophthalmologic Tumors. Carbonion radiotherapy for locally advanced primary or postoperative recurrent epithelial carcinoma of the lacrimal gland. *Radiother. Oncol.* 2015; 114 (3): 373-7.
49. Roshan V., Pathy S., Mallick S. et al. Adjuvant Radiotherapy with Three-Dimensional Conformal Radiotherapy of Lacrimal Gland Adenoid Cystic Carcinoma. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9 (10): XC05-XC07.
50. Pignon J.P., Le Maitre A., Maillard E. et al. Meta-analyses of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomized trials and 17,346 patients. *RadiotherOncol.* 2009; 92: 4-14.
51. Meldrum M.L., Tse D.T., Benedetto P. Neoadjuvant intracrotid chemotherapy for treatment of advanced adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 315-21.
52. 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. *Am. J. Ophthalmol.* 2006; 141: 44-53.
53. Tse D.T., Kossler A.L., Feuer W.J., Benedetto P.W. Long-term outcomes of neoadjuvant intra-arterial cytoreductive chemotherapy for lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Ophthalmology.* 2013; 120 (7): 1313-23.
54. Ueda S., Goto H., Matsubayashi J., Nagao T. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: clinicopathological study. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2014; 118 (11): 963-7.
55. Gamel J.W., Font R.L. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: the clinical significance of a Basaloid histologic pattern. *Hum. Pathol.* 1982; 13: 219-25.
56. Wang F., Sun F.Y., Guo X.X., Xia S., Tang D.R. Imaging feature and clinical histological analysis of 12 adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Zhonghua Yan KeZaZhi.* 2013; 49 (1): 47-51.
57. Shields C.L., Shields J.A., Eagle R.C., et al. Clinicopathologic review of 142 cases of lacrimal gland lesions. *Ophthalmology* 1989; 96: 431-5.
58. vonHolstein S.L., Fehr A., Persson M., et al. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: MYB gene activation, genomic imbalances, and clinical characteristics. *Ophthalmology* 2013; 120 (10): 2130-2138.
59. White V.A. Update on lacrimal gland neoplasm's: Molecular pathology of interest. *Saudi Journal of Ophthalmology.* 2012; 26: 133-35.