

Ацинозноклеточная карцинома слюнных желез

О.А. Саприна, М.А. Кропотов, Т.Т. Кондратьева, В.Л. Любаев
НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Оксана Александровна Саприна isabekian@mail.com

В статье представлены результаты исследования, посвященного диагностике и лечению больных с ацинозноклеточной карциномой слюнных желез (АКК). На большом клиническом материале проведен анализ результатов лечения в зависимости от методов лечения и морфологического строения этого крайне редкого варианта опухоли. Разработанные практические рекомендации позволили улучшить показатели выживаемости данной категории больных.

Ключевые слова: ацинозноклеточная карцинома, слюнные железы

Acinic cell carcinoma of the salivary gland

O.A. Saprina, M.A. Kropotov, T.T. Kondratyeva, V.L. Lyubayev
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper presents the results of a study dealing with diagnosis and treatment in patients with acinic cell carcinoma of the salivary gland. By using rich clinical material, the authors have analyzed the results of treatment in relation to its options and the morphological pattern of this very rare type of the tumor. The developed practical guidelines have enabled survival to be increased in this category of patients.

Key words: acinic cell carcinoma, salivary glands

Ацинозноклеточная карцинома (АКК) занимает 3-е место среди злокачественных эпителиальных опухолей, после мукоэпидермоидной карциномы и неутонченной аденокарциномы. Она составляет от 5 до 11% от всех злокачественных опухолей слюнных желез [1, 2]. По данным отечественной литературы, АКК составляет 4,2% опухолей слюнных желез [3]. В связи с малым количеством наблюдений ранее существовала противоречивость мнений исследователей относительно степени злокачественности ацинозноклеточных опухолей. Гистологически АКК была впервые описана D. Nasse в 1892 г. [4]. В связи с неагрессивным течением эту опухоль считали доброкачественной вплоть до 1953 г., когда она была отнесена к злокачественной за счет местно-деструктирующего характера роста [5, 6]. И лишь в 1992 г. была отнесена в группу истинных аденокарцином [7]. Редкость патологии обуславливает трудности в диагностике и соответственно выборе тактики лечения.

Материалы и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ 46 клинических случаев АКК слюнных желез. При формировании группы исследования рассматривали истории болезни пациентов с морфологически верифицированным диагнозом, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1968 по 2008 г. В нее были включены 46 пациентов с первичной опухолью (27 случаев) или рецидивом (19 случаев) АКК.

В исследование были включены 17 мужчин с АКК слюнных желез и 29 женщин в возрасте от 12 до 73 лет. Соотношение среди мужчин и женщин составило 1:1,7. Распределение по возрасту среди мужчин и женщин несколько отличалось: начало заболевания у женщин приходится на более поздние сроки, так, средний возраст начала заболевания у женщин составил 42 ± 17 лет, у мужчин 31 ± 13 лет.

Наиболее часто встречалось поражение околоушной слюнной железы — у 40 (87%) пациентов, и в 6 (13%) случаях наблюдалось поражение малых слюнных желез. Частота поражения правой (20 (51,3%) случаев) и левой (19 (48,7%) случаев) околоушных желез не отличалась. В одном случае отмечено билатеральное поражение.

Распространенность поражения определяли согласно критериям Международной классификации злокачественных опухолей больших слюнных желез TNM 6-го издания. I стадия диагностирована в 10 (43,5%) случаях, II стадия — в 7 (30,4%), III стадия — в 5 (21,7%) и IV — в 1 случае. Кроме того, в исследование было включено 6 случаев АКК малой слюнной железы, классификация которой по стадиям не разработана.

Больные, получавшие лечение в других лечебно-профилактических учреждениях и обратившиеся в РОНЦ в связи с рецидивом заболевания (всего 19 больных), были разделены на 3 группы в зависимости от размеров рецидива. В группу с рецидивом менее

2,0 см вошли 5 (26,3 %) пациентов, в группу с рецидивом от 2,0 до 4,0 см — 6 (31,6 %), в группу с рецидивом более 4,0 см — 8 (42,1 %) пациентов.

Дооперационная диагностика включала в себя орофарингоскопию, визуальную оценку функций мимической мускулатуры и конфигурации лица, пальпаторное исследование больших слюнных желез, а также лимфатических узлов (ЛУ) шеи с обеих сторон. При оценке данных пальпации опухоли отмечали размер узла, распространенность (ограничена только областью железы или распространяется на окружающие ткани), болезненность, смещаемость опухоли, консистенцию узла, контуры узла. Из инструментальных методов использовали ультразвуковое исследование (УЗИ) области слюнных желез и шеи с 2 сторон. Кроме того, при значительных размерах образования, а также локализации в глоточной части околоушной железы выполняли компьютерную томографию (КТ) и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) области локализации опухоли с толщиной срезов 2–4 мм. Пациентам также было проведено обследование с целью выявления отдаленных метастазов (рентгенография грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства). В связи с тем, что клиническая картина и данные осмотра при АКК неспецифичны, лучевые признаки не позволяют выделить дифференциально-диагностические критерии АКК, и единственным методом дооперационной диагностики, позволяющим установить диагноз, является цитологическое исследование пунктата опухоли.

В нашем исследовании тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) проведена 36 пациентам, при этом диагноз АКК на основании цитологического исследования был установлен лишь в 6 случаях, что составляет всего 16,6 %. Был проведен пересмотр цитологических препаратов и разработаны дифференциально-диагностические цитологические критерии, позволившие нам утверждать, что картина соответствует АКК слюнной железы на 100 %. Кроме того, больные были распределены на 3 группы с учетом цитологического варианта опухоли: хорошо дифференцированный вариант — 14 (38,9 %) больных, умеренно дифференцированный — 13 (36,1 %) и плохо дифференцированный — 9 (25,0 %) больных.

В зависимости от проводимого лечения (хирургическое или комбинированное) все больные были разбиты на 2 группы. В группе больных с первичной АКК (всего 27 больных) только хирургическое лечение выполнено 12 (44,4 %) пациентам, комбинированное — 15 (55,6 %). Среди больных с рецидивом опухоли (всего 19 больных) хирургическое лечение получили 5 (26,3 %), комбинированное — 13 (68,4 %) пациентов, 1 больной — только лучевую терапию (ЛТ) в связи с неоперабельным процессом. Кроме того, в группе больных с рецидивом АКК, получивших

комбинированное лечение, 2 проведено также лекарственное лечение в связи с выявленными отдаленными метастазами.

При поражении околоушных слюнных желез проведены субтотальная резекция железы, паротидэктомия с сохранением или без сохранения ветвей лицевого нерва. При поражении малых слюнных желез проводили удаление опухоли в пределах здоровых тканей.

В нашем исследовании шейные лимфодиссекции были выполнены 6 (22,2 %) больным из группы с первичной АКК и 7 (36,8 %) больным с рецидивом опухоли. Кроме того, иссечение прилегающей к опухоли клетчатки в группе с рецидивом было проведено в 6 (31,6 %) случаях. При этом метастазы АКК слюнной железы в ЛУ шеи были обнаружены только у 4 из 27 (14,8 %) больных с первичной опухолью и у 5 из 19 (26,3 %) с рецидивами.

Комбинированное лечение проводили 15 (55,6 %) больным, получавшим лечение в связи с первичной АКК в РОНЦ. Предоперационная ЛТ была выполнена 5 больным, а послеоперационная — 10 больным из группы с первичной опухолью. По поводу рецидивов предоперационную ЛТ выполнили 3 больным, а послеоперационную — 12.

Решающее значение в диагностике АКК слюнных желез имеет морфологическая верификация диагноза при гистологическом исследовании операционного материала. При пересмотре архивных гистологических препаратов и изучении патоморфологических особенностей опухолевой ткани были выделены 4 основных гистологических типа: солидный (20,5 %), солидно-лобулярный (41 %), солидно-микрокистозный (20,5 %) и микрокистозный (18 %). Мы исследовали возможность использования морфологического критерия для прогнозирования течения заболевания.

В нашем исследовании рецидивы опухоли наблюдались у 33,3 % больных. Время до возникновения первого рецидива в среднем составляет 5,7 лет (от 2 мес до 23 лет). Количество рецидивов, наблюдавшихся у больных, варьировало от 1 до 8, в среднем составило 2.

Результаты

Общая 5-летняя выживаемость составила 100 %, 10-летняя выживаемость — 95 %. В связи с этим более чувствительным критерием эффективности лечения может служить показатель безрецидивной выживаемости (БРВ).

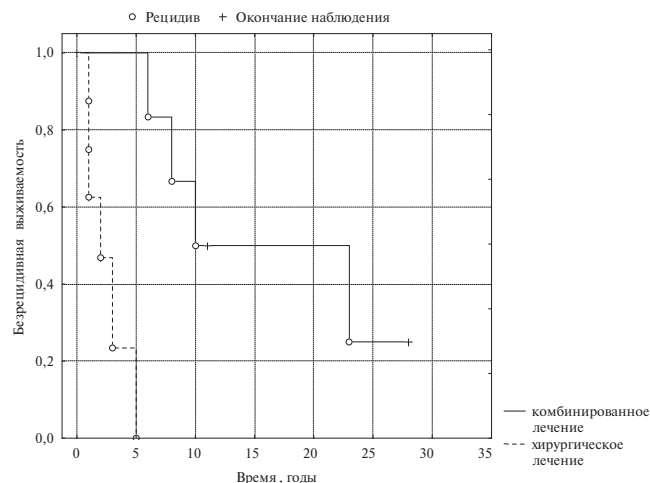
Мы сравнивали показатели БРВ у больных с различными клиническими признаками опухоли. При анализе влияния клинических признаков на показатель медианы БРВ статистически значимых различий между группами с разным проявлением признака получено не было.

Проведено также сравнение БРВ у больных с различной распространенностью опухолевого процесса. Значения БРВ не отличались у больных с I, II и III стадией АКК. При I и II стадиях заболевания 5-летняя БРВ составила 52 %, при III – 82 % соответственно.

Мы сравнивали показатели БРВ у больных с различными стадиями заболевания при хирургическом и комбинированном лечении. Так, медиана БРВ у больных с I стадией заболевания при хирургическом и комбинированном лечении не отличалась и составила 10 и 11 лет соответственно (различие статистически не значимо, $p=0,61$).

Однако при сравнении результатов хирургического и комбинированного лечения у больных со II стадией АКК слюнной железы получено достоверное различие между группами (см. рис.). Медиана БРВ при комбинированном лечении опухоли II стадии составляет 10 лет, в то время как при только хирургическом лечении этот показатель значительно меньше и составляет 2 года. Различие оказалось статистически значимым: $Z = 2,6$; $p=0,009$).

При сравнении результатов хирургического лечения при 2 основных типах операций – субтотальной резекции околоушной железы и паротидэктомии с сохранением ветвей лицевого нерва – статистически значимых различий показателей БРВ получено не было, $p=0,55$.



Кривые БРВ после хирургического и комбинированного лечения у больных со II стадией опухоли

При комбинированном лечении с применением предоперационной ЛТ 10-летняя БРВ составила 50 %, в случае применения послеоперационного облучения этот показатель составил 67 %. Различие статистически не значимо, что может быть связано с недостаточным объемом выборки и временем наблюдения ($p=0,93$).

БРВ у больных с различными гистологическими вариантами АКК достоверно не различалась. Так,

5-летняя БРВ для больных с солидным вариантом строения составила 67 %, для больных с солидно-лобулярным строением – 42 %, для больных с солидно-микрокистозным – 63 %, а для больных с микрокистозным вариантом строения составила 86 %, однако различия не достигают статистической значимости.

Мы сравнивали БРВ у больных с разными цитологическими вариантами АКК. Пятилетняя БРВ у больных из 1-й цитологической группы составила 73 %, у больных из 2-й и 3-й групп – 50 % и 49,5 % соответственно. Однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,38$).

Частота возникновения повторных рецидивов не отличалась в группах больных, которым было проведено комбинированное или хирургическое лечение. В группе пациентов, получивших комбинированное лечение рецидива в РОНЦ, повторные рецидивы отмечены у 6 (46 %) из 13 больных, в группе хирургического лечения – у 2 (40 %) из 5.

Отдаленные метастазы (легкие, кости) были диагностированы у 2 пациентов. Данной группе больных проводилось лекарственное лечение.

При анализе 6 наблюдений АКК малых слюнных желез рецидивы наблюдались у 2 больных в сроки 1 мес и 10 лет. Пятилетняя БРВ составила 80 %. Таким образом, статистически значимых отличий в показателях БРВ у больных с локализацией опухоли в малых и больших слюнных железах не получено.

Таким образом, АКК слюнных желез относится к карциномам низкой степени злокачественности, однако достаточно высокая частота рецидивов, выявление регионарных и отдаленных метастазов требуют особого подхода к лечению этой опухоли с учетом полученных в нашем исследовании результатов.

Выводы

1. АКК относится к опухолям низкой степени злокачественности и составляет 4,2 % от всех опухолей слюнных желез, характеризуется относительно высокой частотой рецидивирования (33,3 %), низкой частотой регионарного (19,6 %) и отдаленного (4,2 %) метастазирования. Клиническая картина не отличается от развития других опухолей слюнных желез.

2. Изучение цитогрaмм позволило выделить 3 цитологических варианта АКК слюнных желез. Среди 3 выделенных групп, по данным цитологической диагностики, отмечены лучшие показатели 5-летней БРВ при хорошо дифференцированном варианте – 73 %, в то время как при умеренно и плохо дифференцированном вариантах показатели составили 50 % и 49,5 % соответственно.

3. При I стадии заболевания показано хирургическое лечение, так как медиана БРВ при хирургическом и комбинированном лечении не отличалась и составила 10 и 11 лет соответственно. При II стадии

показано комбинированное лечение, так как этот показатель составил 10 лет, в то время как при хирургическом лечении медиана БРВ значительно ниже и составила 2 года ($p=0,009$).

4. При II, III и IV стадиях АКК целесообразно выполнение комбинированного лечения, при этом

следует отдавать предпочтение послеоперационной ЛТ. Десятилетняя БРВ при применении предоперационной ЛТ составила 50 %, послеоперационной — 67 %.

5. Выполнение профилактической лимфодиссекции нецелесообразно ввиду низкой частоты регионарного метастазирования (19,6 %).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Cesinaro A.M., Criscuolo M., Collina G. et al. Salivary gland tumors: revision of 391 cases according to the new WHO classification. *Pathologica* 1994;86:602–5.
2. Spiro R.H., Huvos A.G., Strong E.W. Acinic cell carcinoma of salivary origin: a clinicopathologic study of 67 cases. *Cancer* 1978;41:924–35.
3. Пачес А.И., Таболинская Т.Д.

- Злокачественные опухоли слюнных желез. В кн. «Опухоли слюнных желез». М.: Практическая медицина, 2009. С. 213–370.
4. Nasse D. Die Geschwulste der Speicheldrüsen und verwandte Tumoren des Kopfes. *Arch Klin Chir* 1892;44:233–302.
 5. Spafford P., Mintz D., Hay J. Acinic cell carcinoma of the parotid gland: review and

- management. *J Otolaryngol* 1991;20:262–6.
6. Cornog J., Gray S. Surgical and clinical pathology of salivary gland tumors. Rankow R., Polayes I., editors. *Diseases of the salivary glands*. Philadelphia: WB Saunders, 1976. P. 99–142.
 7. Seifert G., Sobin L. The World Health Organisation's histological classification of salivary gland tumors. *Cancer* 1992;70:379–85.