

УДК 616-006.632(575.2)

Заболееваемость и молекулярные аспекты диагностики опухолей слюнных желез (краткий обзор литературы)

Жумабаев Амангелди Рахмадилдеевич, д.м.н., профессор
Национальный центр онкологии и гематологии при МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика
Мамажакып уулу Жаныбай, к.м.н., доцент
Ош Государственный университет, Медицинский факультет, Ош, Кыргызская Республика

Аннотация. Представлен краткий литературный обзор, посвященный заболеваемости и некоторым аспектам диагностики опухолей слюнных желез за последние годы.

Ключевые слова: заболеваемость, диагностика, опухоли, слюнные железы, онкомаркеры.

Morbidity and molecular aspects of diagnostics of salivary gland tumors (a brief literature review)

Zhumabaev Amangeldi Rahmadildeevich, Doctor of medical sciences, Professor
National Center of Oncology and Hematology, Bishkek, Kyrgyz Republic
Mamajakyp uulu Janybay, Candidate of medical sciences, assistant professor
Osh State University, Medical Faculty, Osh, Kyrgyz Republic

Abstract: A brief literature review is presented on the incidence and some aspects of diagnosis of salivary gland tumors in recent years.

Keywords: incidence, diagnosis, tumors, salivary glands, tumor markers.

Опухоли слюнных желез занимают 1-5% в статистике онкологической заболеваемости в области головы и шеи. На протяжении многих лет эти цифры довольно стабильны и не имеют тенденции к снижению [1,2,3]. В общей структуре заболеваемости по Российской Федерации опухоли околоушной слюнной железы встречаются у 0,24% мужчин и у 0,20% женщин [3]. В Кыргызской Республике ежегодно регистрируется более 40 новых случаев злокачественных опухолей слюнных желез.

Анализ опухолевой патологии слюнных желез, является актуальным. В настоящее время количество рецидивов после лечения злокачественных опухолей слюнных желез достигает 30-33%. Количество рецидивов после лечения плеоморфных аденом (а их среди доброкачественных опухолей преобладающее большинство) составляют 20-25%, причем 2,3 из них, по данным литературы, перерождается в рак.[1,4].

На первый план выходят вопросы организационного характера, ввиду бессимптомности течения большинства опухолей слюнных желез. Тем более большинство новообразований оперируется под «маской» различных заболеваний.

Среди злокачественных опухолей слюнных желез преобладают новообразования эпителиального происхождения, и они составляют 90-95% от всех опухолей данной локализации. Чаще всего рак слюнных желез возникает в околоушных слюнных железах (90%), реже в подчелюстных (5%), малых слюнных железах (4,9%) и подъязычных (0,1%). [5,6].

Wierzbicka M. и др. (2010 г.) в аналогичном исследовании по поводу опухолей больших слюнных желез выявили за 12 лет 778 случаев, 80% которых имели околоушную локализацию, а 10-20% - подчелюстные.

Из общего числа 675 пациентов имели не злокачественные формы, а 103 - рак. Продолжительность симптомов колебалась от 1 мес. до 20 лет (в среднем 14 мес.). Диаметр не злокачественных опухолей варьировал от 1 до 8 см, в среднем 3 см.

В 88 % случаев опухоли локализируются в больших слюнных железах. Примерно в 60% случаев, опухоли бывают доброкачественными. Самой распространенной доброкачественной опухолью является смешанная опухоль (плеоморфная аденома), причем в 80-90 % она развивается в околоушной слюнной железе. Соотношение опухолей околоушной и подчелюстной слюнных желез составляет, по данным различных авторов, от 6:1 до 15:1. Опухоли слюнных желез могут наблюдаться в различном возрасте.[4,5,6].

Kubaska M и др. (2010 г) выявили, что большинство опухолей слюнных желез являются доброкачественными, где плеоморфная аденома и опухоль Вартина составляют 93.3%. Пациенты со злокачественными опухолями в среднем были старше на 12,5 лет, при доброкачественных новообразованиях. Более чем 1/3 всех опухолей в подчелюстных слюнных и малых слюнных железах были злокачественными. Авторы отмечают рост опухолей слюнных желез злокачественной природы с 13,8% до 17,7% за 2006 - 2010 гг.

Chettri S.T. и др. (2013 г.) изучив эпидемиологию опухолей головы и шеи в Непале, отмечают, что образования слюнных желез являются редкими. С января 2005 г. по июль 2006 г. было выявлено всего 90 случаев ЗН головы и шеи. Наиболее часто встречались опухоли гортани (28%). Опухоли слюнных желез составили только 1,5%, причем в 70% случаев были выявлены III-IV стадии

Laishram R.S. и др. (2013 г.) изучив 10-ти летний опыт наблюдений в Манипуре, Индия выявили, что

рак слюнных желез был зарегистрирован в 104 случаях. Все случаи были пересмотрены патогистологически. Возраст пациентов колебался от 5 до 78 лет, соотношение мужчины – женщины было 1:1,08. Околоушные слюнные железы были наиболее частой локализацией (56,7%), затем – подчелюстные железы, которые были представлены в 75% неопластическими процессами, а в 25% доброкачественными образованиями (аденома, сиалоаденит).

Lawal A.O. и др. (2013 г) провели обзор 413 случаев опухолей слюнных желез Госпиталя Ибадан, Нигерия. Гистологически в 221 случае (53,5%) опухоли были злокачественными, а в 192 (50,6%) доброкачественными. Несколько чаще поразились женщины (50,6%), чем мужчины (49,4%). Средний возраст составил $43,7 \pm 16,9$ лет. Околоушная железа поражалась в 171 случае (41,4%). Далее по частоте находились небные железы – 89 (21,5%) случаев и в 7 (1,7%) подъязычные железы. В 41% случаев была выявлена плеоморфная аденома и в 23% аденокистозная карцинома. Опухоль Warthinca отмечена только в 1% случаев. Авторы отмечают, что в изучаемом регионе наблюдается относительно высокая частота опухолей из малых слюнных желез, по сравнению с другими регионами.

Velicković L.J. и др. (2013 г.) отмечают, что карцинома из ацинарных клеток является не частой опухолью слюнных желез. Они описали случай наблюдения пациентки 69 лет в течение 5 лет. Гистологически (ИГХ) опухоль была представлена эпителиальным компонентом различной дифференцировки и лимфоидной тканью в строме. Были также выявлены экспрессии CD8+/CD4+ и Ki-67. Авторы полагают, что эти биомаркеры могут влиять на агрессивность опухоли.

de Oliveira F.A. и др. (2009 г.) описали некоторые демографические характеристики опухолей слюнных желез в Бразилии на основании 599 случаев за 10-ти летний период. Доброкачественные опухоли составили 78,3%, женщины поражались чаще (61%), чем мужчины, возраст больных колебался от 1 до 88 лет (в среднем 45 лет), наиболее часто поражалась околоушная железа (68,5%). В 70% случаев это была плеоморфная аденома. В малых слюнных железах рак встречался чаще – в 40% случаев ($p < 0,05$).

Ladeinde A.L. и др. (2007 г) провели обзор данных по Госпиталю г.Лагос (Нигерия) за 15 лет (1990–2004). Опухоли слюнных желез составили 6,3% от опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли составили 60,8%. Среди опухолей малых слюнных желез злокачественные составили 63,3%. Соотношение мужчины-женщины было равно 1,1: 1. Наиболее часто опухоль встречалась в группе 21–60 лет.

Tilakaratne W.M. и др. (2009) в Шри-Ланке провели анализ 713 случаев эпителиальных опухолей слюнных желез. Из них 49,9% опухоли были доброкачественными, остальные – злокачественные. Излюбленной локализацией было небо (51%). Отмечено некоторое преобладание женщин над мужчинами. Гистологически преобладала плеоморфная аденома (38%), затем мукоэпидермоидная карцинома (21,6%).

Самое крупное исследование было проведено в Китае авторами Tian Z. и др. в 2010 г., где обобщили

опыт за 23 года 6 982 случаев опухолей слюнных желез полости рта и челюстно-лицевой области. По полу мужчин было 3593, а женщин 3389, т.е. несколько меньше, чем по данным других источников. Плеоморфная аденома составила 69% и в 20% она локализовалась в малых слюнных железах. В 92% случаев опухоль Вартинаса встречалась у мужчин. Среди злокачественных опухолей по 30% приходилось на МЭК и АКК. Реже встречались лимфоэпителиальная карцинома (5%) и низкодифференцированная полиморфная аденокарцинома (1%).

Dhanuthai K. И др. (2009 г.) провели клинично-патологическое изучение в Тайланде. Из 16 358 опухолей, 311 составили опухоли слюнных желез полости рта (1,90%). В 42,3% случаев они были доброкачественными, остальные – злокачественными. Средний возраст пациентов составил $41,6 + 16,5$ лет. По полу женщин было несколько больше, чем мужчин – 1:1,38. Большинство опухолей локализовалась на небе.

Gbotolorun O.M. и др. (2008 г.) в той же Нигерии на основании изучения 146 случаев опухолей малых слюнных желез также отмечают высокую частоту злокачественных опухолей среди них, особенно на небе. Пациенты с аденокистозной карциномой имели более старший возраст, чем при плеоморфной аденоме и аденокарциноме ($p < 0,05$). Примерно такие же результаты получили Adeyemi V.F. и др. (2010 г.) в г.Ибадан, где в 73% опухоль локализовалась на мягком небе, а пациенты со злокачественными опухолями были старше на 10 лет, чем лица с доброкачественными новообразованиями ($p=0,012$).

Li Y.N. и др. (2008 г) в Китае показали на серии из 615 случаев опухолей малых слюнных желез, что 265 были доброкачественными, а 350 – злокачественными. Из доброкачественных 81,1% составила плеоморфная аденома. Аденокистозная карцинома составила 32,9%. Основной локализацией было небо. Пациенты со злокачественными опухолями были старше, чем с доброкачественными – 40,9 и 49,1 лет, соответственно ($p < 0,05$).

Ghantous Y. И др. (2015 г.) изучили эпидемиологию и раннюю диагностику при раке полости рта. Рак полости рта является 11-м наиболее распространенным злокачественным заболеванием в мире, несмотря на общую глобальную тенденцию незначительного снижения заболеваемости раком полости рта, заболеваемость раком языка растет. Около 90% опухолей являются подтипами плоскоклеточного рака. Общий прогноз этого рака составляет примерно 55–65%, это, вероятно, из-за позднего диагноза. Ранняя диагностика рака полости рта является наиболее важным фактором, влияющим на общее выживание и прогноз. Поэтому, в последние годы было разработано несколько методов диагностики. Однако, ранняя диагностика не улучшилась, как ожидалось. Несколько исследований выявили несколько возможных биомаркеров, но ни один из них не был специфическим. Тем не менее, они считают, что работы в данном направлении являются перспективными.

Активное развитие молекулярной генетики позволило обнаружить для некоторых опухолей слюнных желез достаточно специфичные молекулярно-генетические нарушения.

Так, Martins C et all., (2004), Behboudi A., et all., (2006), Seethala R.R., et all., (2010) обнаружили, что для мукоэпидермоидного рака свойственна транслокация t(11;19) (q21;p13) с формированием химерного гена MECT/MAML2, которая обнаруживается в 70% случаев и выявляется во всех типах клеток (эпидермоидных, муцинозных, промежуточных). Наличие транслокации t(11;19) (q21;p13) свидетельствует о благоприятном прогнозе.

При аденокистозном раке слюнных желез характерно транслокация t(6;9) (q22-23;p23-24) с формированием химерного гена MYB-NFIB и делеция 1p32-p36 и 6q23-q27. По данным Mitani Y., et all (2010), Bhaijee F., et all (2011). наличие транслокации t(6;9) (q22-23;p23-24) указывает на локально-агрессивный потенциал опухоли, а делеция 1p32-p36 свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Для плеоморфной аденомы, по мнению Bullerdiek J., et all., (1993), Voz M., et all (2000), Asp J., et all. (2006) свойственна реаранжировка 8q12 или 12q13-15, а также спорадические изменения вне регионов 8q12 или 12q13-15. Реаранжировка в регионе 8q12 проявляется нарушением регуляции экспрессии гена PLAG1. Гиперэкспрессия антигенов PLAG1 также может возникнуть в результате внутри-хромосомальной реаранжировки региона 8q. Ген в регионе 12q13-15 носит название HMGA2, кодирует один из протеинов группы негистоновых хроматин-неассоциированных белков высокой подвижности.

По Ellis G., et all. (2006), Skalova A., et all. (2003) злокачественные опухоли протоков слюнных желез морфологически напоминающие протоковый рак молочной железы, отличаются агрессивным биологическим потенциалом, ранним метастазированием и местнораспространенным ростом. Свойственная опухоли гиперэкспрессия антигенов Her-2/neu может сопровождаться амплификацией соответствующего гена. Наличие гиперэкспрессии c-erbB-2 и амплификации гена Her-2 может служить прогностическим маркером и указывает на возможность применения мишень-направленной терапии (Herceptin).

Fehr A., et all. (2011) считает, что постоянным и уникальным признаком опухоли-аналога секреторной карциномы является транслокация t(12;15) (p13;q25) и формирование химерного гена ETV6-NTRK3.

Молекулярно-генетические предпосылки феномена трансформации опухолей слюнных желез могут быть - следствием мутации или потери гетерозиготности гена p53 или Rb.

Литература:

1. Бычков Д.В, Вязьмин А.А, Батороев Ю.К, Байфа А.А. Ошибки дифференциальной диагностики объемных образований слюнных желез. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2011, №6 (82), с 17-19.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М., Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН – 2008 –т.19.-№ 2(прил. 1)
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) - М.: МНИОИ им.П.А.Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ России, 2017., с11,15, 16.
4. Жумабаев А.Р., Мукоэпидермоидные опухоли слюнных желез. Дисс. канд. мед. наук, М., 1991, 169 с.
5. Матякин Е.Г. Рецидивы опухолей околоушных слюнных желез (клиника, диагностика, лечение). Диссер. канд.мед. наук, М, 2010, 154 с.
6. Пачес А.И., Таболиновская Т.Д. Злокачественные опухоли слюнных желез. В кн. Опухоли слюнных желез. М.: Практическая медицина, 2009, с.213-370.
7. Wierzbiicka M, Kopeć T., Szyfter W., Bem G. Epidemiology of non-malignant salivary gland tumours based on 675 cases. //Otolaryngol Pol. 2010 Sep-Oct;64(5):281-7.

Использование методов иммуногистохимии в диагностике опухолей слюнных желез остается предметом дискуссий. По данным Nikitakis N., et all. (2004) экспрессия эпителиальных маркеров – цитокератинов CK/CK20 в опухолях слюнных желез имеет следующие особенности:

- 1) практически все злокачественные опухоли слюнных желез –CK7+/CK20-;
- 2) иммунофенотип CK7-/CK20+ -отмечается, главным образом, в мукоэпидермоидном, и реже в протоковом раке;
- 3) CK7+/CK20+ - свойственна только протоковому раку;
- 4) плоскоклеточный рак характеризуется фенотипом CK7-/CK20-.

Возможную роль могут играть маркеры HER2, EGFR, CD117. Гиперэкспрессия EGFR и HER2 и отсутствие экспрессии CD117, по мнению отдельных исследователей, наблюдается при распространенном процессе, у больных с наличием метастазов.

Таким образом, опухоли слюнных желез довольно редко встречаются среди онкологической патологии и по изучению большинства исследователей не превышает 1-3%. Однако, все авторы отмечают большое клиническое и морфологическое многообразие. Имеются определенные особенности в распределении по локализации (большие и малые слюнные железы), по полу, степени дифференцировки, гистологической картине и другие. Некоторыми авторами отмечены расовые и этнические особенности в распространении опухолей слюнных желез.

Большинство авторов сходятся к мнению, что этиология опухолей слюнных желез до сих пор до конца не изучена. Тем не менее, показано повышение риска развития опухолей слюнных желез при повышенном потреблении алкоголя, вредного влияния табачного дыма, курения, профессиональных вредностей, диетических факторов и образа жизни. Несмотря на достигнутые успехи в изучении генеза опухолей, остаются немало неизвестных фактов, а клиническое значение многих установленных свойств опухолей по-прежнему недостаточно ясно. Возможно установление генетических основ большинства морфологических и биологических различий между опухолями, позволят разработать новые эффективные методы лечения и профилактики опухолей слюнных желез.

8. Kubacka M., Orendorz-Frączkowska K., Pazdro-Zastawny K., et al. Epidemiological evaluation of salivary gland tumors in the Wrocław ENT Department patients in the years 2001-2010. // *Otolaryngol Pol.* 2013 Jan-Feb; 67(1):30-3.
9. Chettri S.T., Bhandary S., Singh R.K. et al. Pattern of head and neck malignancies in eastern part of Nepal. // *Nepal Med Coll J.* – 2013. – V.15 (1). – P.34-6.
10. Laishram R.S., Kumar K.A., Pukhrambam G.D., et al. Pattern of salivary gland tumors in Manipur, India: A 10 year study. // *South Asian J Cancer.* – 2013. – V.2 (4). – P.250-3.
11. Lawal A.O., Adisa A.O., Kolude B., et al. A review of 413 salivary gland tumours in the head and neck region. // *J Clin Exp Dent.* – 2013. – V.1. – N.5 (5). – P.218-22.
12. Velicković L.J., Dimov I. Petrović D. Stromal reaction and prognosis in acinic cell carcinoma of the salivary gland. // *Vojnosanit Pregl.* – 2013. – V.70 (12). – P.1155-8.
13. De Oliveira F.A., Duarte E.C., Taveira C.T., et al. Salivary gland tumor: a review of 599 cases in a Brazilian population. // *Head Neck Pathol.* 2009 Dec;3(4):271-5.
14. Ladeinde A.L., Adeyemo W.L., Ogunlewe M.O., et al. Salivary gland tumours: a 15-year review at the Dental Centre Lagos University Teaching Hospital. // *Afr J Med Med Sci.* 2007 Dec; 36(4):299-304.
15. Tilakaratne W.M., Jayasooriya P.R., Tennakoon T.M., et al. Epithelial salivary tumors in Sri Lanka: a retrospective study of 713 cases. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Jul; 108(1):90-8.
16. Tian Z., Li L., Wang L., Hu Y., Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. // *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Mar; 39(3):235-42.
17. Dhanuthai K., Boonadulyarat M., Jaengjongdee T., Jiruedee K. A clinico-pathologic study of 311 intra-oral salivary gland tumors in Thais. // *J Oral Pathol Med.* 2009 Jul; 38(6):495-500.
18. Gbotolorun O.M., Arotiba G.T., Effiom O.A., Omitola O.G. Minor salivary gland tumours in a Nigerian hospital: a retrospective review of 146 cases. // *Odontostomatol Trop.* 2008 Sep;31(123):17-23.
19. Adeyemi B.F., Ogun G.O., Akang E.E. Retrospective analysis of intra-oral salivary gland tumours in Ibadan, Nigeria. // *West Afr J Med.* -2010 Mar-Apr;29(2):98-103.
20. Li Y.N., He Z.X., Liu L.K., He H.W. A retrospective study on 615 cases of minor salivary gland tumors. // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2008
21. Ghantous Y., Yaffi V., Abu-Elnaaj I. Oral cavity cancer: epidemiology and early diagnosis. // *Refuat Hapeh Vehashinayim* (1993). – 2015. – V.32(3). – P.55-63, 71.
22. Ach T., Zeitler K., Schwarz-Furlan S., et al. Aberrations of MET are associated with copy number gain of EGFR and loss of PTEN and predict poor outcome in patients with salivary gland cancer. // *Virchows Arch.* – 2013. – V.462. – P.65-72.
23. Martins C., B.Cavaco, and G.Tonon, A study of MECT1-MAML2 in mucoepidermoid carcinoma and Wartihins Tumor of salivary gland. *J Mol Diag*, 2004.6:p.205-10.
24. Behboudi A., et all., Molecular classification of mucoepidermoid carcinomas prognostic significance of the MECT1-MAML2 fusion oncoqene. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006.45:p.470-481.
25. Seethala R.R., et all., A Reappraisal of the MECT1-MAML2 Translocation in Salivary Mucoepidermoid Carcinomas. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2010. 34(8): p.1106-1121.
26. Mitani Y., et all., Comprehensive Analysis of the MYB-NFIB Gene Fusion in Salivary Adenoid Cystic Carcinoma: Incidence, Variability, and Clinicopathologic Significance *Clinical Cancer Research*, 2010. 16(19): p.4722-4731.
27. Bhajjee F., et all., New developments in the molecular pathogenesis of head and neck tumors: a review of tumor-specific fusion oncogenes in mucoepidermoid carcinoma, adenoid cystic carcinoma, and NUT midline carcinoma. *Annals of diagnostic pathology*, 2011. 15(1): p.69-77.
28. Bullerdiek J., et all., Cytogenetic subtyping of 220 salivary gland pleomorphic adenomas: correlation to occurrence, histological sybtype, and in vitro cellular behavior. *Cancer Genet Cytogenet*, 1993. 65(1): p.27-31.
29. Voz M., et all. PLAG1, the main translocation target in pleomorphic adenoma of the salivary glands, is positive regulator of IGF-II. *Cancer Res*, 2000. 60: p.106-113.
30. Asp J., et all., CHCHD7-PLAG1 and TCEA1-PLAG1 gene fusions resulting from cryptic, intrachromosomal 8q rearrangements in pleomorphic salivary gland adenomas. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006. 45: p.820-828.
31. Ellis, G. and P. Auclair, Malignant epithelial tumors. In: *Atlas of tumor pathology*, 4rd series, fascicle 9: tumors of the salivary glands. AFIP, Washington DC. 2008: p.259-269.
32. Skalova, A., et all., Expression of HER-2/neu gene and protein in salivary duct carcinoma of parotid gland as revealed by fluorescence in-situ hybridization and immunohistochemistry. *Histopathology*, 2003. 42: p.348-356.
33. Fehr, A., T. Ioning, and G.Stenman, Mammary analogue secretory carcinoma of the salivary glands with ETV6-NTRK3 gene fusion. *Am J Surg Pathol*, 2011. 35(10): p.1600-2.
34. Nikitakis, N., et all., Immunohistochemical expression of cytokeratins 7 and 20 in malignant salivary gland tumors. *Modern Pathology*, 2004. 17: p.407-415.