



# Комбинированное лечение рака околоушной слюнной железы

Балканов А.С.<sup>1</sup> • Быченков О.А.<sup>1</sup> • Сипкин А.М.<sup>1</sup> • Гаганов Л.Е.<sup>1</sup>

**Балканов Андрей Сергеевич** – д-р мед. наук, заведующий радиологическим отделением<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 681 19 07.

E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

**Быченков Олег Александрович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., радиологическое отделение<sup>1</sup>

**Сипкин Александр Михайлович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., отделение челюстно-лицевой хирургии<sup>1</sup>

**Гаганов Леонид Евгеньевич** – д-р мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением<sup>1</sup>

**Актуальность.** Рак околоушной слюнной железы (ОСЖ) составляет более половины всех случаев опухолевой патологии слюнных желез. Тактика лечения ОСЖ остается предметом обсуждения. **Цель** – выявить факторы, оказывающие существенное влияние на 3-летнюю выживаемость пациентов с раком ОСЖ после проведения комбинированного лечения.

**Материал и методы.** В исследование включены 39 пациентов, у которых по данным морфологического исследования диагностирован рак ОСЖ T1–4 N0. У 32 пациентов проведено хирургическое лечение, включающее частичную или тотальную паротидэктомию (шейная лимфодиссекция не проводилась). Наиболее часто (n=10, 25,6%) диагностирована аденокарцинома. Лучевая терапия на область ОСЖ и пути лимфогенного метастазирования проведена 15 пациентам в неoadъювантном, 24 – в адъювантном режиме. Анализ 3-летней выживаемости в зависимости от пола, возраста пациентов и последовательности использования хирургического лечения и лучевой терапии выполнен у 36 пациентов (критерий Каплана – Мейера).

**Результаты.** После комбинированного лечения пациентов с раком ОСЖ 3-летняя выживаемость

составила 82,7%. У женщин, пациентов в возрастной группе 60 лет и старше, а также среди пациентов, которым применялся адъювантный режим лучевой терапии, наблюдалась тенденция к более высоким показателям 3-летней выживаемости, однако различия не достигли уровня статистической значимости (p>0,05).

**Заключение.** Комбинированный подход остается эффективным способом лечения рака ОСЖ вне зависимости от пола и возраста пациентов. Применение лучевой терапии как самостоятельного метода возможно только в исключительных случаях.

**Ключевые слова:** рак околоушной слюнной железы, паротидэктомию, лучевая терапия, выживаемость

**Для цитирования:** Балканов АС, Быченков ОА, Сипкин АМ, Гаганов ЛЕ. Комбинированное лечение рака околоушной слюнной железы. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):309–13. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-309-313

Поступила 28.02.2017;

принята к публикации 11.03.2017

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**О**пухоль околоушной слюнной железы (ОСЖ) относится к редкому типу новообразований, развивается преимущественно в возрасте от 40 до 60 лет [1]. По данным одних исследователей, среди заболевших преобладают женщины (72,9%) [1], других – мужчины (65,7%) [2]. Опухоль ОСЖ располагается в области мягких тканей лица и часто становится причиной серьезного косметического дефекта, вызывая парез лицевого нерва [3].

Доброкачественное новообразование ОСЖ выявляется более чем у 30% пациентов с он-

копатологией слюнных желез, злокачественное – у 64,7% [1]. Среди морфологических типов доброкачественных опухолей ОСЖ наиболее часто диагностируют плеоморфную аденому, рака ОСЖ – мукоэпидермоидный (53–56,9% случаев) и аденокистозный рак, или цилиндрому (19,6–24%) [1, 2, 4, 5].

При лечении рака ОСЖ обычно используют комбинированную тактику, включающую резекцию самой опухоли, шейную лимфодиссекцию и последующее проведение адъювантной лучевой терапии до суммарной очаговой дозы 50–70 Гр. В ряде случаев не исключается проведение как

хирургического, так и лучевого способа лечения в самостоятельном режиме [3, 5–7].

Общая 3-летняя выживаемость после комбинированного лечения рака ОСЖ составляет 85%, 5-летняя – 74–79% [5, 8, 9]. Установлено, что морфологический тип злокачественной опухоли существенно влияет на 5-летнюю общую (от 56 до 88%) [3, 10] и безрецидивную (от 48 до 83%) выживаемость [3, 5, 9, 10]. Для безрецидивной выживаемости также имеют значение размер самой опухоли, возраст и метастатическое поражение шейных лимфоузлов [6, 10].

Адьювантная лучевая терапия проводится и после резекции доброкачественной опухоли ОСЖ в случаях, если в краях резекции обнаруживаются признаки опухолевого роста или граница опухоли располагается крайне близко к краю резекции [11].

Мы провели ретроспективный анализ факторов, определяющих продолжительность жизни пациентов после комбинированного лечения рака ОСЖ.

## Материал и методы

В исследование включены 39 пациентов, которым с 2010 по 2015 г. в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского проведено лечение по поводу рака ОСЖ T1–4 (медиана возраста 62 года). Мужчины составляли 33,3% (n = 13), женщины – 66,7% (n = 26). Комбинированное лечение выполнено 35 пациентам. Хирургическое лечение осуществлялось либо в объеме паротидэктомии, либо частичной резекции ОСЖ. Шейная лимфодиссекция не проводилась. Неоадьювантно (предоперационно) лучевая терапия применялась у 15 (28,2%), адьювантно (послеоперационно) – у 24 (61,5%) человек. В 4 (10,3%) наблюдениях после неоадьювантной лучевой терапии зафиксировано уменьшение размера опухоли более чем на 50%, что послужило основанием для использования этого метода лечения как самостоятельного. Лучевая терапия (дистанционная гамма-терапия) проводилась в режиме разовой очаговой дозы 2,4–2,5 Гр до суммарной очаговой дозы 34,8–60 Гр. При планировании лучевой терапии использовалось программное обеспечение 3D-планирования «Амфора». В мишень облучения включалась опухоль ОСЖ или ее ложе после хирургического вмешательства, шейные (верхние и средние) и подчелюстные лимфоузлы на стороне поражения.

При морфологическом исследовании опухоли ОСЖ в 10 (25,6%) случаях была выявлена аденокарцинома, в 8 (20,5%) – аденокистозный рак

(цилиндрома), в 7 (17,9%) – ациноклеточная карцинома и еще в 7 (17,9%) – миоэпителиальный рак (таблица).

Опухоль ОСЖ T1 (диаметр до 2 см) диагностирована у 3 (7,7%) пациентов, T2 (диаметр 2–4 см) – у 16 (41%), T3 (диаметр 4–6 см) – у 11 (28,2%), T4 (диаметр опухоли более 6 см и/или распространение на соседние органы) – у 5 (12,8%). В исследование включены только те пациенты, у которых не установлено метастатического поражения регионарных лимфоузлов (N0).

У 3 из 39 пациентов проследить продолжительность жизни не представилось возможным. Соответственно, анализ выживаемости пациентов с раком ОСЖ, для вычисления которого использована формула Каплана – Мейера, выполнен у 36 пациентов. Медиана наблюдения составила 32,5 месяца (от 4 до 70 месяцев).

## Результаты

По причине прогрессирования основного заболевания 6 (16,7%) из 36 пациентов умерли в сроки от 4 до 19 месяцев (медиана 7 месяцев) после проведения комбинированного лечения. Таким образом, в общей группе исследования 3-летняя выживаемость составила 82,7%.

Анализ 3-летней выживаемости, проведенный в зависимости от возраста и пола пациентов, показал: в подгруппе из 13 больных, возраст которых на момент комбинированного лечения не превышал 60 лет, показатель 3-летней выживаемости был 67,8%, среди 23 пациентов в возрасте 60 и более лет он оказался выше – 91,4% (рис. 1), однако различия не достигли уровня статистической значимости ( $p=0,085$ ). Показатели 3-летней

Гистологические типы опухолей околоушной слюнной железы

Гистологический тип рака	Количество случаев, n (%)
Аденокарцинома	10 (25,6)
Аденокистозный рак (цилиндрома)	8 (20,5)
Ациноклеточная карцинома	7 (17,9)
Миоэпителиальный рак	7 (17,9)
Мукоэпидермоидный рак	3 (7,7)
Смешанная карцинома	3 (7,7)
Недифференцированная карцинома	1 (2,6)
Всего	39 (100)



выживаемости у 12 мужчин и 24 женщин были также сопоставимы: 75,2 и 86,2% ( $p=0,37$ ) соответственно (рис. 2).

Что касается зависимости показателей 3-летней выживаемости пациентов с раком ОСЖ от последовательности использования лучевой терапии (до или после хирургического вмешательства), в случае ее адъювантного применения 3-летняя выживаемость составила 89,7% и достоверно ( $p=0,12$ ) не отличалась от аналогичного показателя при использовании лучевой терапии в качестве неoadъювантного компонента комбинированного лечения – 68,7% (рис. 3).

Далее анализировали степень выраженности и время возникновения лучевых повреждений. У всех 39 пациентов в процессе проведения лучевой терапии отмечено возникновение лучевых повреждений в виде лучевого эпидермита и эпителиита, которые регрессировали в течение 1–2 недель после завершения облучения. Возникновение таких отсроченных лучевых повреждений, как остнекротоз, некротоз мягких тканей и расстройство слуха, в нашем исследовании не зарегистрировано.

## Обсуждение и заключение

Опухоли ОСЖ, составляющие до половины (45,9%) от общего количества выявляемых новообразований слюнных желез, в 44,5% случаев морфологически верифицируются как злокачественные. Наиболее часто (53%) диагностируют мукоэпидермоидный рак [4].

Как правило, при лечении рака ОСЖ используют комбинированный метод, включающий выполнение хирургической резекции с последующей адъювантной лучевой терапией. Показаниями для последней служат наличие опухолевого роста в краях резекции, прорастание капсулы железы, периневральная инфильтрация и метастатическое поражение лимфоузлов. При проведении адъювантной лучевой терапии используются как фотонное облучение, так и электроны [12].

Локорегионарный рецидив после комбинированного лечения развивается у 4,9–32% пациентов, отдаленное метастазирование, в большинстве своем в легкие, – в 10–18,9% случаев [3, 5, 6, 9, 10, 12–14]. На выживаемость при раке ОСЖ существенное негативное влияние оказывают размер опухоли и инвазия лицевого нерва, а также некоторые гистологические характеристики опухоли [5, 9, 14]. Через 5 лет после комбинированного лечения локорегионарный рецидив выявляется у 5,4% пациентов с I/II стадией рака

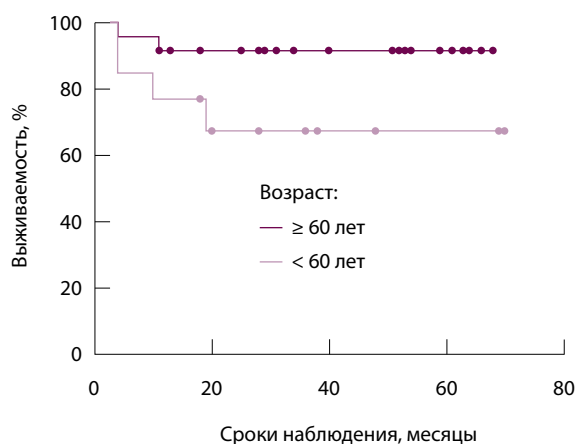


Рис. 1. Влияние возраста пациентов с раком околоушной слюнной железы на 3-летнюю выживаемость после проведения комбинированного лечения

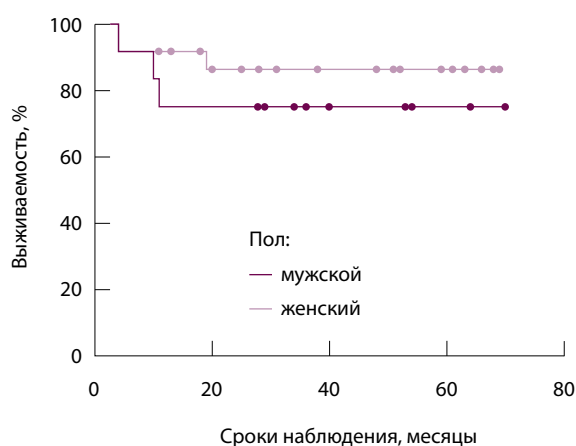


Рис. 2. Влияние пола пациентов с раком околоушной слюнной железы на 3-летнюю выживаемость после проведения комбинированного лечения

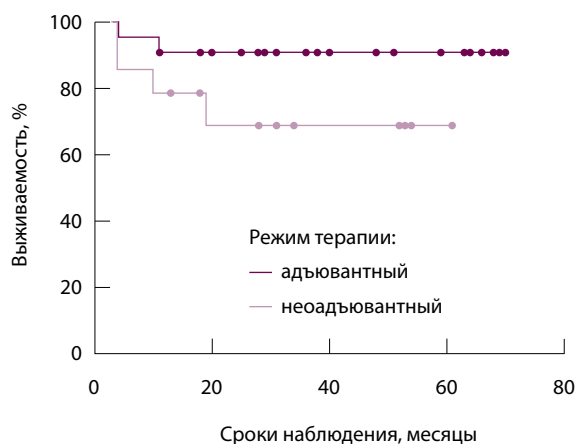


Рис. 3. Сравнительный анализ 3-летней выживаемости пациентов с раком околоушной слюнной железы при использовании лучевой терапии в неoadъювантном или адъювантном режиме



ОСЖ и у 39,6% – с III/IV стадией, отдаленное метастазирование – в 7 и 43,1% случаев соответственно [15]. После проведения комбинированного лечения общая 5-летняя выживаемость больных раком ОСЖ низкой степени злокачественности составляет 83%, высокой степени злокачественности – 52% [8]. Локорегионарный рецидив чаще возникает при плоскоклеточном и мукоэпидермоидном раке (21 и 19% соответственно) [9] и в случае нерадикальной резекции (20%) [10, 14], отдаленное метастазирование – при аденокистозном раке и аденокарциноме (20 и 19% соответственно) [9].

Полученные нами показатели 3-летней выживаемости после комбинированного лечения рака ОСЖ (82,7%) соответствуют данным, опубликованным другими авторами. Важно отметить: большинство пациентов, включенных в наше исследование, погибли в результате прогрессирования заболевания в течение 1 года после завершения комбинированного лечения (медиана 7 месяцев). Это указывает на необходимость тщательного и регулярного контроля за состоянием пациентов в течение данного периода. В наше наблюдение включены только те пациенты, у которых не обнаружено метастазирования в регионарные лимфоузлы (N0), поэтому шейная лимфодиссекция не проводилась. Без сомнения, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, выявляемое в 25–38% случаев, крайне негативно влияет на выживаемость больных раком ОСЖ [5]. Некоторые авторы рекомендуют проводить профилактическую шейную лимфодиссекцию даже при N0, аргументируя это тем, что у 15,8–22% таких пациентов выявляются лимфогенные метастазы [3, 10, 16]. Обычно метастазами поражаются лимфоузлы, расположенные внутри ОСЖ или в непосредственной близости от нее, реже – верхние и средние шейные, а также подчелюстные лимфоузлы [17]. Результаты нашего исследования показали, что включение зон регионарного метастазирования в объем мишени при лучевой терапии с одновременным отказом от шейной лимфодиссекции при раке ОСЖ с N0 не противоречит современным принципам лечения данной онкопатологии [17, 18], так как существенно не влияет на выживаемость, а также сопровождается хорошим косметическим эффектом.

В большинстве случаев мы проводили комбинированное лечение по стандартной схеме: сначала выполняли хирургическое вмешательство, затем – адъювантную лучевую терапию. Только у 15 пациентов мы использовали неoadъювант-

ный (предоперационный) курс лучевой терапии. У 4 из них после его завершения отмечено значительное – более 50% – уменьшение диаметра опухоли. Это послужило основанием для отказа от дальнейшего хирургического лечения и использования у них лучевой терапии в самостоятельном режиме. Ранее сообщалось, что в связи с высокой вероятностью рецидива лучевую терапию в самостоятельном режиме рекомендовано проводить только в случае неоперабельного рака ОСЖ [5, 14]. Вышеприведенные данные, а также отсутствие различий в выживаемости пациентов с раком ОСЖ в зависимости от последовательности использования лучевой терапии и хирургического вмешательства в нашем исследовании свидетельствуют о том, что в ряде случаев рак ОСЖ обладает высокой степенью радиочувствительности, а значит, использование у данной категории пациентов лучевой терапии в неoadъювантном режиме представляется оправданным.

В ряде работ пол и возраст больных раком ОСЖ оказались значимыми факторами прогноза лечения этой онкопатологии [14]. Проведенный нами сравнительный анализ не выявил достоверных различий по возрастному (< 60 лет; ≥ 60 лет) и половому признаку. Тем не менее 3-летняя выживаемость была выше среди пациентов в возрастной группе 60 лет и более, а также у женщин. Это указывает на необходимость более углубленного анализа факторов, влияющих на результаты лечения.

В процессе проведения лучевой терапии пациентам с раком ОСЖ острые лучевые повреждения фиксируются в 19–52% случаев, тогда как отсроченные лучевые повреждения в виде тризма, остеорадионекроза и некроза мягких тканей, а также глухоты – в 10% [8, 11, 12]. В нашем наблюдении мы не отметили появления тяжелых лучевых повреждений в течение первых 3 лет после завершения комбинированного лечения, что в сочетании с высоким уровнем 3-летней выживаемости подтверждает высокую эффективность лучевой терапии как компонента комбинированного лечения больных раком ОСЖ T1–4 N0.

В заключение подчеркнем: злокачественные опухоли ОСЖ обладают морфологическим полиморфизмом, выражающимся в разнообразии их гистологического строения. Вместе с тем комбинированный подход остается единственным эффективным способом лечения рака ОСЖ T1–4 N0, вне зависимости от пола и возраста пациентов. Применение лучевой терапии в самостоятельном режиме возможно только в исключительных случаях. ☺

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



## Литература / References

1. Taghavi N, Sargolzaei S, Mashhadiabbas F, Akbarzadeh A, Kardouni P. Salivary gland tumors: a 15-year report from Iran. *Turk Patoloji Derg.* 2016;32(1):35–9. doi: 10.5146/tj-path.2015.01336.
2. Gill MS, Muzaffar S, Soomro IN, Kayani N, Husainy AS, Pervez S, Hasan SH. Morphological pattern of salivary gland tumours. *J Pak Med Assoc.* 2001;51(10):343–6.
3. Zbären P, Schüpbach J, Nuyens M, Stauffer E, Greiner R, Häusler R. Carcinoma of the parotid gland. *Am J Surg.* 2003;186(1):57–62. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(03)00105-3.
4. Torabinia N, Khalesi S. Clinicopathological study of 229 cases of salivary gland tumors in Isfahan population. *Dent Res J (Isfahan).* 2014;11(5): 559–63.
5. Iqbal H, Bhatti AB, Hussain R, Jamshed A. Ten year experience with surgery and radiation in the management of malignant major salivary gland tumors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(5):2195–9.
6. Bell RB, Dierks EJ, Homer L, Potter BE. Management and outcome of patients with malignant salivary gland tumors. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(7):917–28. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2005.03.006.
7. Andreoli MT, Andreoli SM, Shrimel MG, Devaiah AK. Radiotherapy in parotid acinic cell carcinoma: does it have an impact on survival? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(5):463–6. doi: 10.1001/archoto.2012.226.
8. Chen AM, Lau VH, Farwell DG, Luu Q, Donald PJ. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland treated by surgery and postoperative radiation therapy: clinicopathologic correlates of outcome. *Laryngoscope.* 2013;123(12):3049–55. doi: 10.1002/lary.24238.
9. Al-Mamgani A, van Rooij P, Verduijn GM, Meeuwis CA, Levendag PC. Long-term outcomes and quality of life of 186 patients with primary parotid carcinoma treated with surgery and radiotherapy at the Daniel den Hoed Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):189–95. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.045.
10. Lim YC, Lee SY, Kim K, Lee JS, Koo BS, Shin HA, Choi EC. Conservative parotidectomy for the treatment of parotid cancers. *Oral Oncol.* 2005;41(10):1021–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.06.004.
11. Patel S, Mourad WF, Wang C, Dhanireddy B, Concert C, Ryniak M, Khorsandi AS, Shourbaji RA, Li Z, Culliney B, Patel R, Bakst RL, Tran T, Shasha D, Schantz S, Persky MS, Hu KS, Harrison LB. Post-operative radiation therapy for parotid pleomorphic adenoma with close or positive margins: treatment outcomes and toxicities. *Anticancer Res.* 2014;34(8):4247–51.
12. Garden AS, el-Naggar AK, Morrison WH, Callender DL, Ang KK, Peters LJ. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(1):79–85. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00464-6.
13. Ali S, Bryant R, Palmer FL, DiLorenzo M, Shah JP, Patel SG, Ganly I. Distant Metastases in Patients with Carcinoma of the Major Salivary Glands. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):4014–9. doi: 10.1245/s10434-015-4454-y.
14. Toonkel LM, Guha S, Foster P, Dembrow V. Radiotherapy for parotid cancer. *Ann Surg Oncol.* 1994;1(6):468–72.
15. Jegadeesh N, Liu Y, Prabhu RS, Magliocca KR, Marcus DM, Higgins KA, Vainshtein JM, Trad Wadsworth J, Beitler JJ. Outcomes and prognostic factors in modern era management of major salivary gland cancer. *Oral Oncol.* 2015;51(8):770–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.05.005.
16. Kawata R, Koutetsu L, Yoshimura K, Nishikawa S, Takenaka H. Indication for elective neck dissection for N0 carcinoma of the parotid gland: a single institution's 20-year experience. *Acta Otolaryngol.* 2010;130(2):286–92. doi: 10.3109/00016480903062160.
17. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Fass DE, Zelefsky MJ, Shah JP, Strong EW, Spiro RH. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer.* 1992;69(3):615–9. doi: 10.1002/1097-0142(19920201)69:3<615::AID-CNCR2820690303>3.0.CO;2-9.
18. Pastore A, Merlo R, Chiarello G, Calearo C. The problem of lymph nodes in malignant epithelial tumors of the parotid gland. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1995;15(2):87–90.

## Combination treatment of parotid salivary gland cancer

Balkanov A.S.<sup>1</sup> • Bychenkov O.A.<sup>1</sup> • Sipkin A.M.<sup>1</sup> • Gaganov L.E.<sup>1</sup>

**Background:** Cancer of the parotid salivary gland (PSG) accounts for more than a half of all cases of salivary gland malignancies. Its treatment strategy remains a matter of debate. **Aim:** To identify factors significantly associated with the 3-year survival of patients with PSG cancer after combination treatment. **Materials and methods:** Thirty nine patients with morphologically confirmed PSG cancer (T1–4N0) were recruited into the study. Surgery (partial or total parotidectomy without the cervical lymphatic node dissection) was performed in 32 patients. The most frequent diagnosis (n = 10; 25.6% of all cases) was adenocarcinoma. Radiation to PSG and the regional lymphatic nodes was used in 15 patients as neoadjuvant and in 24 as adjuvant regimen. Three-year survival rates were analyzed in 36 patients by the Kaplan-Meier method, with consideration of their sex, age and the sequence of surgical and radiation treatment. **Results:** The 3-year survival after combination treatment of PSG

cancer patients was 82.7%. Women, patients above 60 years of age and those who received adjuvant radiation therapy demonstrated a trend towards better 3-year survival, although it was non-significant (p > 0.05). **Conclusion:** Combination strategy remains an effective approach to PSG cancer irrespective of age and sex of patients. The use of radiation therapy as a single modality is possible only in exceptional cases.

**Key words:** parotid salivary gland cancer, parotidectomy, radiation therapy, survival

**For citation:** Balkanov AS, Bychenkov OA, Sipkin AM, Gaganov LE. Combination treatment of parotid salivary gland cancer. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(4):309–13. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-309-313

Received 28 February 2017; Accepted 11 March 2017

### Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

**Balkanov Andrey S.** – MD, PhD, Head of Department of Radiology<sup>1</sup>

✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 19 07. E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

**Bychenkov Oleg A.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Radiology<sup>1</sup>

**Sipkin Aleksandr M.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Oral and Maxillofacial Surgery Department<sup>1</sup>

**Gaganov Leonid E.** – MD, PhD, Chief of Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation