

Анализ влияния эффективности лучевой терапии на отдаленные результаты лечения больных злокачественными опухолями слюнных желез

В. Т. Вайрадян, А. М. Мудунов, Р. И. Азизян, И. А. Задеренко,
С. Б. Алиева, Н. В. Руруа, Т. Т. Кондратьева, В. Д. Ермилова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Виолетта Тиграновна Вайрадян v_violetta@list.ru

Цель работы — изучение эффективности лучевой терапии злокачественных опухолей слюнных желез и выявление прогностических факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость в данной группе больных.

Материалы и методы. В работе проанализированы ретроспективные и проспективные данные 111 больных злокачественными опухолями слюнных желез. Всем исследуемым была проведена предоперационная лучевая терапия на первичный очаг и, при необходимости, на зоны регионарного метастазирования, суммарная очаговая доза составила 40–65 ($56,0 \pm 8,9$) Гр. На следующем этапе пациентам выполнялось хирургическое лечение. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от степени лечебного патоморфоза: в 1-ю группу (91,9 %) включили пациентов с 0–III степенью лечебного патоморфоза, во 2-ю (8,1 %) — с IV степенью.

Результаты. Пяти- и десятилетняя общая выживаемость в 1-й группе составила $60,1 \pm 5,1$ и $50,4 \pm 5,7$ % соответственно, во 2-й группе — $87,5 \pm 11,69$ и $87,5 \pm 11,69$ % (медиана не достигнута), $p = 0,04$; безрецидивная выживаемость — $53,6 \pm 5,1$ и $41,33 \pm 5,5$ % в 1-й группе и $88,8 \pm 10,4$ и $88,8 \pm 10,4$ % — во 2-й (медиана не достигнута), $p = 0,015$. В результате многофакторного регрессионного анализа по Коксу значимыми независимыми признаками для общей выживаемости остаются патоморфологическая характеристика опухоли (отношение рисков (ОР) 1,933; $p = 0,010$), локализация процесса (ОР 0,705; $p = 0,010$) и степень дифференцировки (ОР 1,825; $p = 0,010$); для безрецидивной выживаемости — патоморфологическая характеристика опухоли (ОР 2,177; $p = 0,001$), регионарные метастазы в лимфатические узлы (ОР 1,543; $p = 0,013$), локализация опухоли (ОР 0,700; $p = 0,014$), эффект лучевой терапии (ОР 1,767; $p = 0,042$), степень дифференцировки (ОР 1,754; $p = 0,005$).

Ключевые слова: злокачественные опухоли слюнных желез, злокачественные опухоли малых слюнных желез, злокачественные опухоли больших слюнных желез, лучевая терапия

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-4-16-27

Analysis of the impact of radiotherapy on long-term treatment results in patients with malignant salivary gland tumors

V.T. Vayradyan, A.M. Mudunov, R.I. Azizyan, I.A. Zaderenko, S.B. Alieva, N.V. Rurua, T.T. Kondrat'eva, V.D. Ermilova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Objective: to investigate the efficiency of radiotherapy for malignant salivary gland tumors and to reveal prognostic factors influencing overall and relapse-free survival rates in this patient group.

Materials and methods. The retrospective and prospective data of 111 patients with malignant salivary gland tumors were analyzed. All the examinees received preoperative radiotherapy to the primary focus and, if need be, regional metastatic areas; the cumulative focal dose was 40–65 (56.0 ± 8.9) Gy. In the following step, the patients were surgically treated. They were divided into 2 groups according to the degree of therapeutic pathomorphosis: 1) Degree 0–III (91.9 %) and 2) Degree IV (8.1 %).

Results. Five- and ten-year overall survival rates were 60.1 ± 5.1 and 50.4 ± 5.7 % and 7.5 ± 11.69 and 87.5 ± 11.69 % (unachieved median) in Groups 1 and 2, respectively ($p = 0.04$); relapse-free survival rates were 53.6 ± 5.1 and 41.33 ± 5.5 % in Group 1 and 88.8 ± 10.4 and 88.8 ± 10.4 % in Group 2 (unachieved median) ($p = 0.015$). Cox multivariate regression analysis showed that the significant independent signs for overall survival were the pathomorphological characteristics of a tumor (risk ratio (RR) = 1.933; $p = 0.010$), process location (RR = 0.705; $p = 0.010$), and tumor grade (RR = 1.825; $p = 0.010$); those for relapse-free survival were the pathomorphological characteristics of a tumor (RR = 2.177; $p = 0.001$), regional lymph node metastases (RR = 1.543; $p = 0.013$), tumor localization (RR = 0.700; $p = 0.014$), effect of radiotherapy (RR = 1.767; $p = 0.042$), and tumor grade (RR = 1.754; $p = 0.005$).

Key words: malignant salivary gland tumors, malignant minor salivary gland tumors, malignant greater salivary gland tumors, radiotherapy

Введение

На долю опухолей слюнных желез приходится 7 % всех новообразований головы и шеи [1], из них злокачественные встречаются в 10–46 % случаев [2, 3].

Злокачественные опухоли больших слюнных желез встречаются в 69,2 % случаев, малых – в 30,8 %; соотношение – 2,2:1 [4, 5]. Для злокачественных опухолей околоушной слюнной железы самым частым гистологическим типом является мукоэпидермоидная карцинома (40 %), для поднижнечелюстной слюнной железы и малых слюнных желез – аденокистозный рак (45,0 и 50,4 % соответственно) [6–10].

Злокачественные опухоли слюнных желез (ЗОСЖ) характеризуются достаточно агрессивным течением. Так, местные рецидивы при аденокистозном раке встречаются в 16–85 % случаев. Метастазы в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) наблюдаются в 5–25 % случаев, как правило, из опухолей подчелюстной железы. Частота возникновения отдаленных метастазов оценивается в пределах 25–55 %, чаще поражаются легкие, реже – кости, головной мозг и печень [7, 9]. В то же время наблюдаются относительно благоприятно протекающие варианты: при ацинозно-клеточной карциноме отмечается самая низкая частота регионарного рецидивирования (19,6 %) и отдаленного метастазирования (4,2 %) [3, 5]. Разнообразие морфологических типов опухолей сопровождается разной чувствительностью к лучевой терапии (ЛТ).

Современные стандарты лечения (NCCN 2.2013) ЗОСЖ включают в себя хирургическое лечение на 1-м этапе с последующей ЛТ или конкурентной химиолучевой терапией (ХЛТ) на 2-м. Если хирургическое удаление невозможно, то ЛТ проводится в самостоятельном режиме [11–13].

Показаниями к послеоперационной ЛТ являются:

- размер опухоли T1–2 при условии наличия периневральной, периваскулярной инвазии, распространения опухоли за пределы капсулы;
- аденокистозный рак;
- опухоли средней и высокой степеней злокачественности;
- размер опухоли T3–4N0–3 при наличии неблагоприятных патоморфологических признаков: средняя или низкая степень злокачественности, наличие опухолевых клеток в краях резекции, периневральная инвазия, метастазы в ЛУ, периваскулярная инвазия [14, 15].

В большинстве случаев ЗОСЖ считаются мало чувствительными к ЛТ или вовсе радиорезистентными [11, 13]. По результатам исследования Университета Флориды было выявлено значительное улучшение отдаленных результатов при аденокистозном раке (T4N0M0) в группе комбинированной терапии по сравнению с группой только хирургического лече-

ния в виде уменьшения частоты реализации местных рецидивов и отдаленных метастазов (частота безрецидивного контроля) – 81 и 66 % соответственно [16]. Однако, по заключению американской Национальной базы данных онкологических больных, 5-летняя выживаемость у пациентов с ацинозно-клеточной карциномой после хирургического лечения составила 96,8 %, после комбинированного – 88,2 % [11]. Данные являются неоднозначными, так как в группу комбинированной терапии были включены больные с более агрессивными вариантами опухолей. А по данным J. G. Armstrong и соавт., при злокачественных опухолях низкой степени дифференцировки, соответствующих клиническим стадиям III–IV, безрецидивные отдаленные результаты выше в группе комбинированного лечения (51,3 %) по сравнению с группой только хирургического (16,8 %) [17].

Степень выраженности ответа опухоли на ЛТ, по мнению E. Z. Jacobson, а также E. A. Eneroth и соавт. [18], зависит от гистологического варианта ЗОСЖ. Указанные авторы расценивают мукоэпидермоидную карциному как средне- или низкорadioчувствительную, а ацинозно-клеточную карциному – как более чувствительную к ЛТ, так как серозные клетки ацинусов являются наиболее radioчувствительными из всех клеточных компонентов слюнной железы. Как считает Hoshino, аденокистозный рак является radioчувствительным за счет преобладания миоэпителиальных клеток. В то же время базально-клеточная карцинома, для гистогенеза которой также важна роль миоэпителия, оказалась радиорезистентной. Карцинома слюнных протоков является низко чувствительной к лучевой терапии. По мнению A. E. Pinto и соавт., разная реакция на облучение ЗОСЖ даже одной группы клеток, вероятнее, свидетельствует о разной степени их дифференцировки [19]. В исследовании T. A. Белоус в группе низкодифференцированных мукоэпидермоидных карцином ответ опухоли на ЛТ был отмечен у 85,8 % больных (6 из 7); при умеренно дифференцированных – у 40 % пациентов (4 из 10); в группе высокодифференцированных опухолей ни у одного из 10 исследуемых пациентов микроскопических признаков действия ЛТ отмечено не было [20]. Малое количество наблюдений не позволяет нам высказать по этому поводу определенных суждений. A. G. Renehan и E. N. Gleave отмечают, что главным прогностическим фактором, влияющим на общую выживаемость (ОВ), безрецидивную выживаемость (БРВ) и чувствительность к ЛТ, является степень дифференцировки злокачественной опухоли [21].

Цель работы – изучить эффективность ЛТ у пациентов с ЗОСЖ и выявить прогностические факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения данной группы больных.

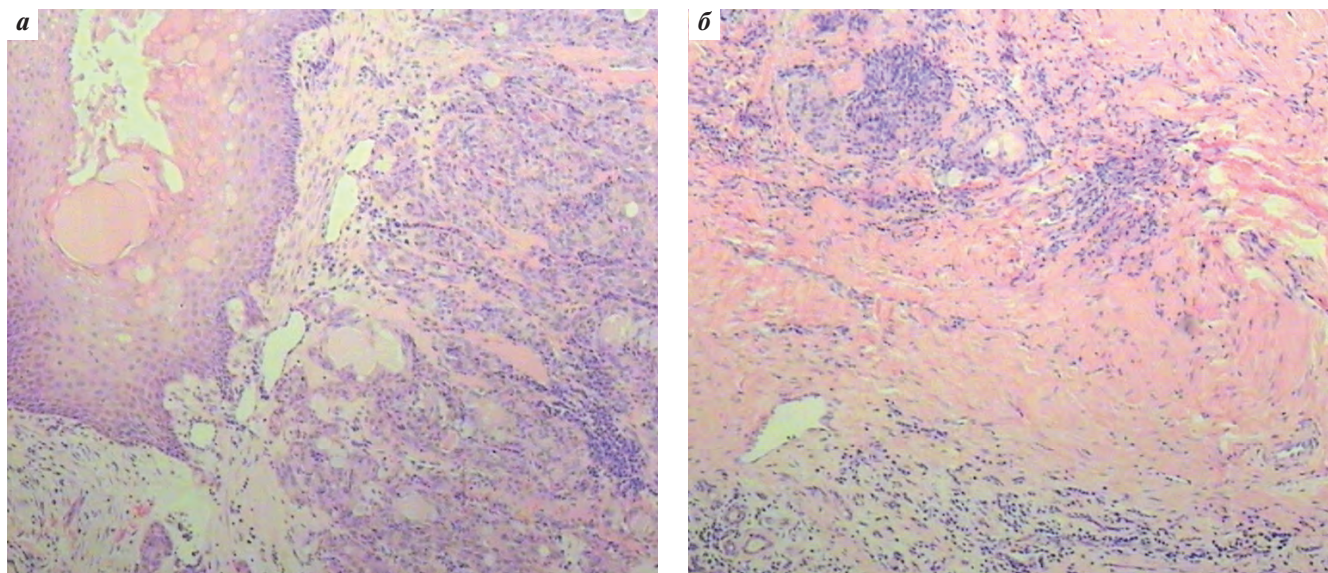


Рис. 1. Аденокарцинома малых слюнных желез твердого неба (без дополнительных уточнений): а – без изменения; б – после ЛТ (I степень лечебного патоморфоза: остатки плоского эпителия слизистой оболочки и комплексы опухоли, небольшие склеротические изменения опухоли)

Материалы и методы

Наше исследование основано на анализе ретроспективных и проспективных данных комплексного обследования и лечения 111 больных ЗОСЖ, наблюдавшихся и получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с декабря 1996 по февраль 2015 г. Среднее время наблюдения составило $72,5 \pm 55,1^*$ (4,3–231,6; медиана 54) мес. В исследование включены 49 (44,1 %) пациентов мужского и 62 (55,9 %) – женского пола. Средний возраст составил $51,1 \pm 14,6$ (17–82; медиана 51) года. Всем исследуемым была проведена предоперационная ЛТ на первичный очаг и, при необходимости, на зоны регионарного метастазирования. Суммарная очаговая доза составила 40–65 ($56,0 \pm 8,9$) Гр. Облучение области опухоли выполнено с одного или двух полей (прямых или под углом 90°) с разовой очаговой дозой 2,0 Гр, без перерыва, всем пациентам. Далее больным проводили хирургическое лечение первичного очага и зон регионарного метастазирования (при необходимости).

Оценка ответа опухоли на ЛТ определялась по данным клинического (основанным на измерении линейных размеров новообразования, определяемым лучевыми методами исследования) и гистологического (гистологическое исследование операционного материала с определением степени патоморфоза) обследований.

Гистологический вариант в большинстве наблюдений был представлен аденокистозным раком – в 29,7 % ($n = 33$) и аденокарциномой – в 26,1 % ($n = 29$) случаев; мукоэпидермоидная карцинома встречалась у 17,1 % ($n = 19$) пациентов, рак в плеоморфной аде-

номе – у 9 % ($n = 10$), протоковая карцинома – у 6,3 % ($n = 7$), а также единичные случаи, представленные другими вариантами опухолей (ацинозно-клеточная, миоэпителиальная карцинома, плоскоклеточный рак, полиморфная аденокарцинома низкой степени злокачественности, цистаденокарцинома и базально-клеточная аденокарцинома).

Локализация процесса в больших слюнных железах отмечена у 80,2 % ($n = 89$), в малых – у 19,8 % ($n = 22$) больных.

Комбинированное лечение в объеме предоперационной ЛТ с последующей операцией было проведено 88,3 % ($n = 98$) пациентов, комплексное, включающее предоперационную ЛТ, хирургическое лечение и послеоперационную ХЛТ, – 11,7 % ($n = 13$) больных.

При оценке непосредственных результатов лечения после окончания предоперационной ЛТ у 9,0 % ($n = 10$) пациентов отмечалась полная клиническая регрессия опухоли, у 76,6 % ($n = 85$) – частичная, у 14,4 % ($n = 16$) больных диагностирована стабилизация опухолевого процесса. Таким образом, в большинстве случаев наблюдались выраженные клинические ответы после окончания предоперационной ЛТ.

При пересмотре архивного гистологического и цитологического материала IV степень патоморфоза, соответствующая полному ответу, отмечена лишь у 8,1 % ($n = 4$) пациентов, III степень – у 25,2 % ($n = 28$), II – у 50,5 % ($n = 56$), I – у 10,8 % ($n = 12$) и 0 степень – у 5,4 % ($n = 6$) больных (рис. 1).

Распределение больных по стадиям представлено в табл. 1. Так, полный ответ на ЛТ (полная регрессия

*Здесь и далее: медиана \pm стандартное отклонение.

Таблица 1. Характеристика пациентов в зависимости от стадии заболевания

Характеристика	Стадия, n (%)				Всего, n (%)
	I	II	III	IV	
<i>Вид лечения</i>					
Комбинированное	11 (91,7)	26 (89,7)	37 (94,9)	24 (77,4)	98 (88,3)
Комплексное	1 (8,3)	3 (10,3)	2 (5,1)	7 (22,6)	13 (11,7)
<i>Клинический ответ опухоли на ЛТ</i>					
Полный	2 (16,7)	4 (13,8)	2 (5,1)	2 (6,5)	10 (9,0)
Частичный	9 (75,0)	22 (75,9)	32 (82,1)	22 (71,0)	85 (76,6)
Стабилизация	1 (8,3)	3 (10,3)	5 (12,8)	7 (22,6)	16 (14,4)
<i>Наличие неблагоприятных патоморфологических признаков</i>					
Нет	10 (83,3)	24 (82,8)	31 (79,5)	23 (74,2)	88 (79,3)
Есть	2 (16,7)	5 (17,2)	8 (20,5)	8 (25,8)	21 (18,9)
<i>Степень лечебного патоморфоза</i>					
0	–	2 (6,9)	2 (5,1)	2 (6,5)	6 (5,4)
I	3 (25,0)	3 (10,3)	3 (7,7)	3 (9,7)	12 (10,8)
II	6 (50,0)	14 (48,3)	18 (46,2)	18 (58,1)	56 (50,5)
III	1 (8,3)	8 (27,6)	13 (33,3)	6 (19,4)	28 (25,2)
IV	2 (16,7)	2 (6,9)	3 (7,7)	2 (6,5)	9 (8,1)
Число больных, n	12	29	39	31	111

и IV степень лечебного патоморфоза) чаще встречался на ранних стадиях опухолевого процесса (I–II). Полная регрессия наблюдалась в большинстве случаев при I стадии – 16,7 % ($n = 2$), реже – при III стадии – 5,1 % ($n = 2$). Полный патоморфоз (IV степень) чаще встречался при I стадии – в 16,7 % ($n = 2$) случаев, реже всего – при IV стадии – 6,5 % ($n = 2$).

Учитывая данные предшествующих исследований, доказывающие, что отдаленные результаты лечения не различаются в группах с 0–III степенью патоморфоза, в данной работе эти группы были объединены в одну (1-я группа – 91,9 %; $n = 102$) и сравнены с группой с IV степенью патоморфоза (2-я группа – 8,1 %; $n = 9$). Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 2.

Достоверных различий в исследуемых группах в зависимости от пола и возраста пациентов не отмечено. Полный лечебный патоморфоз опухоли на ЛТ в большинстве случаев был получен при раке в плеоморфной аденоме – 20,0 %, в 10,3 % случаев – при аденокарциноме, в 9,1 % – при аденокистозном раке, в 5,3 % – при мукоэпидермоидной карциноме. Полностью радиорезистентной оказалась карцинома слюнных

протоков и другие опухоли, единично встречающиеся в нашем исследовании.

Наиболее чувствительными к ЛТ (IV степень лечебного патоморфоза) оказались злокачественные опухоли малых слюнных желез твердого неба – 16,7 % и околоушной слюнной железы – 9,9 %. Опухоли, локализованные в поднижнечелюстной слюнной железе, малых слюнных железах языка, верхней челюсти, дне полости рта, оказались радиорезистентными – ни в одном случае не было отмечено полного лечебного патоморфоза.

При анализе ответа опухоли на ЛТ в зависимости от размера отмечено, что при малых опухолях (T1) полный лечебный патоморфоз встречался чаще (13,3 %), чем при опухолях больших размеров (T4–0 %).

В зависимости от наличия метастазов в регионарные ЛУ интересен тот факт, что полный лечебный патоморфоз в 12,5 % ($n = 2$) случаев отмечался при наличии регионарных метастазов, соответствующих размеру узлов N2–3, и в 8,9 % ($n = 7$) – при отсутствии метастазов.

Во 2-й группе (IV степень лечебного патоморфоза) у 100 % ($n = 9$) исследуемых пациентов отмечена пол-

Таблица 2. Частота и степень ответа ЗОСЖ на ЛТ в зависимости от различных факторов

Характеристика	Степень патоморфоза, n (%)		Всего, n (%)
	1-я группа	2-я группа	
Пол			
Мужской	49 (92,5)	4 (7,5)	53 (100)
Женский	53 (91,4)	5 (8,6)	58 (100)
Возраст, лет			
< 55	47 (90,4)	5 (9,6)	52 (100)
≥ 55	55 (93,2)	4 (6,8)	59 (100)
Локализация			
Околоушная слюнная железа	64 (90,1)	7 (9,9)	71 (100)
Поднижнечелюстная слюнная железа	18 (100)	0 (0)	18 (100)
Твердое небо	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100)
Язык	3 (100)	0 (0)	3 (100)
Верхняя челюсть	5 (100)	0 (0)	5 (100)
Дно полости рта	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Морфология			
Аденокистозный рак	30 (90,9)	3 (9,1)	33 (100)
Аденокарцинома	26 (89,7)	3 (10,3)	29 (100)
Мукоэпидермоидная карцинома	18 (94,7)	1 (5,3)	19 (100)
Рак в плеоморфной аденоме	8 (80,0)	2 (20,0)	10 (100)
Протоковая карцинома	7 (100)	0 (0)	7 (100)
Другие	13 (100)	0 (0)	13 (100)
Стадия T			
T1	13 (86,7)	2 (13,3)	15 (100)
T2	38 (92,7)	3 (7,3)	41 (100)

Характеристика	Степень патоморфоза, n (%)		Всего, n (%)
	1-я группа	2-я группа	
T3	30 (88,2)	4 (11,8)	34 (100)
T4	21 (100)	0 (0)	21 (100)
Стадия N			
N0	71 (91,0)	7 (8,9)	78 (100)
N1	17 (100)	0 (0)	17 (100)
N2–3	14 (87,5)	2 (12,5)	16 (100)
Клиническая стадия заболевания			
I	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100)
II	27 (93,1)	2 (6,9)	29 (100)
III	36 (92,3)	3 (7,7)	39 (100)
IV	29 (93,5)	2 (6,5)	31 (100)
Вид лечения			
Комбинированное	89 (90,8)	9 (9,2)	98 (100)
Комплексное	13 (100)	0 (0)	13 (100)
Клинический ответ опухоли на ЛТ			
Полный	2 (18,2)	9 (81,9)	11 (100)
Частичный	85 (100)	0 (0)*	85 (100)
Стабилизация	15 (100)	0 (0)*	15 (100)
Степень дифференцировки G			
1	46 (92,0)	4 (8,0)	50 (100)
2	32 (97,0)	1 (3,0)	33 (100)
3	24 (85,7)	4 (14,2)	28 (100)
Число больных, n	102	9	111

* Достоверные различия по сравнению с полным клиническим ответом, $p < 0,05$.

ная регрессия опухоли после проведенной предоперационной ЛТ. В 1-й группе (0–III степень) у 83,3 % ($n = 85$) пациентов диагностирована частичная регрессия, у 14,7 % ($n = 15$) – стабилизация процесса и у 2 % ($n = 2$) – полная регрессия, при этом по данным гистологического заключения сохранялись жизнеспособные опухолевые клетки. Следовательно, достоверная оценка полного ответа опухоли на ЛТ должна включать гистологическое исследование операционного материала. Анализ взаимосвязи между степенью дифференцировки злокачественной опухоли и ответом на ЛТ показал, что низкодифференцированные опухоли бо-

лее чувствительны к ЛТ (14,2 %) по сравнению с высокодифференцированными (8,0 %).

Анализ радиочувствительности различных гистологических вариантов ЗОСЖ в зависимости от степени дифференцировки в группе с полным лечебным патоморфозом (табл. 3) продемонстрировал, что в группе опухолей высокой степени дифференцировки наиболее чувствительным к ЛТ (50,0 %) оказался аденокистозный рак, в равной степени – аденокарцинома и рак в плеоморфной аденоме (по 25,0 %). При умеренно дифференцированных опухолях мукоэпидермоидная карцинома оказалась самой радиочувствительной

Таблица 3. Характеристика пациентов с полным лечебным патоморфозом в зависимости от гистологического типа и степени дифференцировки

Степень дифференцировки G	Гистологический тип	Количество пациентов, n (%)
1	Аденокистозный рак	2 (50,0)
	Аденокарцинома	1 (25,0)
	Рак в плеоморфной аденоме	1 (25,0)
2	Мукоэпидермоидная карцинома	1 (100)
3	Аденокистозный рак	1 (25,0)
	Аденокарцинома	2 (50,0)
	Рак в плеоморфной аденоме	1 (25,0)

Таблица 4. Характеристика исследуемых групп в зависимости от патоморфологических характеристик

Степень дифференцировки G	Наличие/отсутствие неблагоприятных патоморфологических признаков, n (%)	
	нет	есть
1	88 (79,3)	23 (20,7)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
3	88 (79,3)	21 (20,7)

(100,0 %; n = 1). Группа низкодифференцированных опухолей в 50,0 % случаев была представлена аденокарциномой и в равном соотношении аденокистозным раком и раком в плеоморфной аденоме – по 25,0 %.

Распределение групп больных в зависимости от патоморфологических признаков представлено только для 1-й группы, так как во 2-й по данным гистологического заключения отмечено отсутствие опухолевых элементов и полное отсутствие опухолевой паренхимы (табл. 4). В 1-й группе у 79,3 % пациентов присутствуют благоприятные, а у 20,7 % – неблагоприятные (наличие опухолевых клеток в краях резекции, периневральная и/или периваскулярная инвазия) патоморфологические признаки.

Показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) мы рассчитывали по методу Каплана–Майера; достоверность различий в выживаемости по группам – с помощью log-rank test; проводили одно- и многофакторный регрессионный анализ по Коксу.

Результаты и обсуждение

Анализ выживаемости в 2 исследуемых группах в зависимости от степени патоморфоза представлен

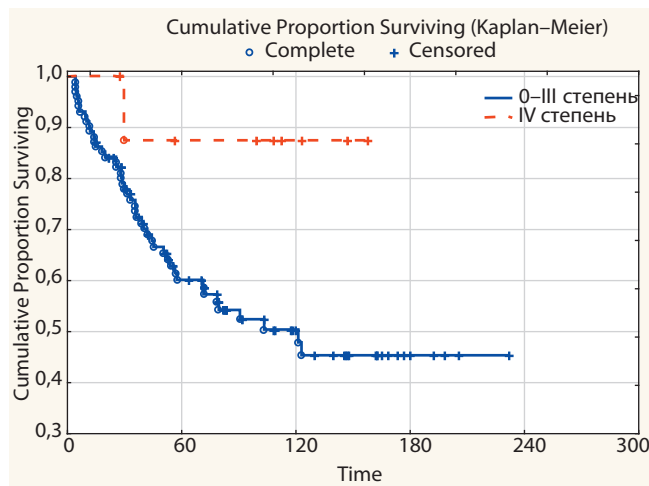


Рис. 2. Кривые ОВ в зависимости от степени патоморфоза

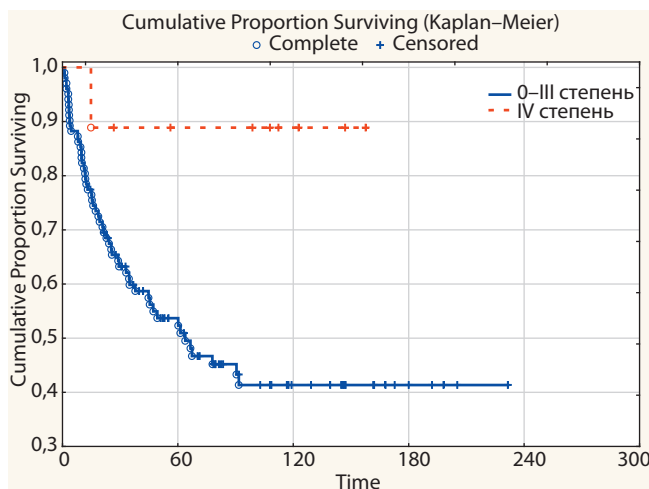


Рис. 3. Кривые БРВ в зависимости от степени патоморфоза

следующими данными: 5- и 10-летняя ОВ для 1-й группы составила $60,1 \pm 5,1$ и $50,4 \pm 5,7$ %, для 2-й – $87,5 \pm 11,69$ и $87,5 \pm 11,69$ % соответственно (медиана не достигнута), различия являются статистически достоверными ($p = 0,04$) (рис. 2); 5- и 10-летняя БРВ достигла $53,6 \pm 5,1$ и $41,33 \pm 5,5$ % для 1-й группы и $88,8 \pm 10,4$ и $88,8 \pm 10,4$ % соответственно (медиана не достигнута) для 2-й ($p = 0,015$) (рис. 3). Отдаленные результаты в зависимости от выраженности лечебного патоморфоза после окончания предоперационной ЛТ оказались значительно выше в группе с IV степенью патоморфоза.

Проведен анализ влияния степени дифференцировки на отдаленные результаты, которые представлены в табл. 5. Всего прогрессирование было отмечено в 48,7 % случаев ($n = 54$). Прогрессирование происходило за счет местных рецидивов – 10,8 % ($n = 12$), а также регионарных ($n = 13$) и отдаленных ($n = 13$) метастазов – по 11,7 %. Прогрессирование чаще наблюдалось при низкодифференцированных опухолях

Таблица 5. Отдаленные результаты лечения в зависимости от степени дифференцировки опухоли, n (%)

Степень дифференцировки G	Число пациентов, n	Прогрессирование	Местный рецидив	Регионарные метастазы	Отдаленные метастазы	Живы	Умерли
1	37	10 (27,0)*	3 (8,1)	1 (2,7)*	3 (8,1)	29 (78,4)	8 (21,6)*
2	25	7 (28,0)*	—	1 (4,0)*	1 (4,0)	18 (72,0)	7 (28,0)*
3	49	37 (75,5)	9 (18,4)	11 (22,5)	9 (18,4)	18 (36,7)	31 (63,3)
Всего	111	54 (48,7)	12 (10,8)	13 (11,7)	13 (11,7)	65 (58,6)	46 (41,4)

* Достоверные различия по сравнению с низкодифференцированными опухолями, $p < 0,05$.

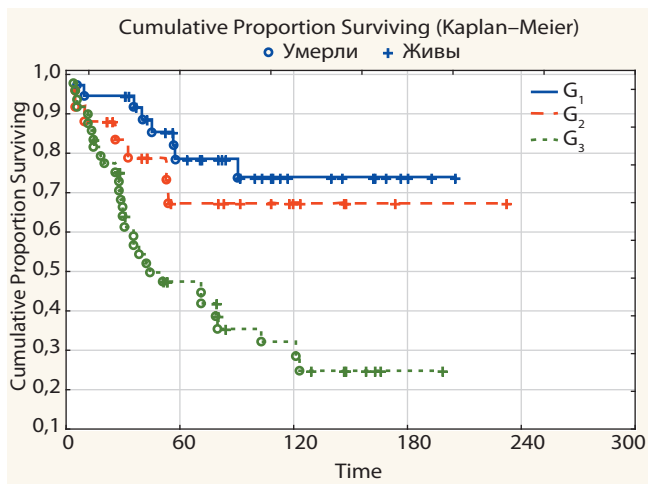


Рис. 4. Кривые ОВ в зависимости от степени дифференцировки опухоли

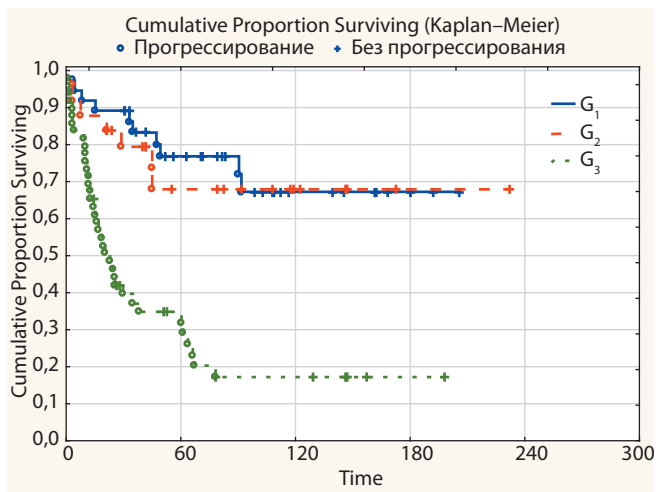


Рис. 5. Кривые БРВ в зависимости от степени дифференцировки опухоли

(G₃) – 75,5 % по сравнению с высокодифференцированными (G₁) – 27,0 %.

Анализ отдаленных результатов в зависимости от степени дифференцировки продемонстрировал достоверно большую частоту прогрессирования ($p < 0,001$) и смертности ($p < 0,004$), худшую ОВ и БРВ в группе

низкодифференцированных злокачественных опухолей ($p = 0,0001$ и $p = 0,000003$). Так, 5- и 10-летняя ОВ при высокодифференцированных опухолях составила $78,6 \pm 7,2$ и $73,9 \pm 8,2$ %, при умеренно дифференцированных – $68,0 \pm 10,4$ и $68,0 \pm 10,4$ % (медиана не достигнута), при низкодифференцированных – $47,3 \pm 7,5$ и $32,0 \pm 7,6$ % соответственно (медиана 43,9 мес) (рис. 4). Пяти- и десятилетняя БРВ при опухолях высокой степени дифференцировки достигла $76,8 \pm 7,2$ и $67,2 \pm 8,9$ %, умеренной – $68,0 \pm 10,3$ и $68,0 \pm 10,3$ % (медиана не достигнута), низкой – $34,7 \pm 7,0$ и $14,3 \pm 6,1$ % соответственно (медиана 21,4 мес) (рис. 5).

ОВ и БРВ больных с высоко- и умеренно дифференцированными злокачественными опухолями имеют достоверно сходные значения, но резко отличаются от пациентов с низкой степенью дифференцировки. Таким образом, прогностически более важным является наличие низкой степени дифференцировки, а характер лечения при высоко- и умеренно дифференцированных опухолях не должен существенно различаться.

Следует отметить, что, несмотря на наличие выраженного лечебного патоморфоза в зоне первичного очага при низкодифференцированных опухолях (14,2 %), отдаленные результаты в этой группе значительно хуже за счет регионарных и отдаленных метастазов. Таким образом, лечение ЗОСЖ низкой степени дифференцировки должно быть системным, а не местным.

Отмечена взаимосвязь между степенью патоморфоза и размером опухоли. Так, полная степень патоморфоза чаще наблюдается при опухолях малого размера, соответствующих клинической стадии I, – 16,7 % ($n = 2$), при II стадии – в 6,9 % ($n = 2$), при III – в 7,7 % ($n = 3$), при IV – в 6,5 % ($n = 2$) случаев. Отдаленные результаты в зависимости от клинической стадии представлены в табл. 6. При анализе данных получено, что частота прогрессирования выше при опухолях IV стадии, прогрессирование представлено в основном за счет регионарных (22,6 %) и отдаленных (12,9 %) метастазов, различия статистически достоверны между I и II стадиями ($p < 0,05$).

Таблица 6. Отдаленные результаты лечения в зависимости от клинической стадии, n (%)

Клиническая стадия	Число пациентов, n	Прогрессирование	Местный рецидив	Регионарные метастазы	Отдаленные метастазы	Живы	Умерли
I	12	3 (25)*	2 (16,7)	—	1 (8,3)	9 (75,0)	3 (25,0)
II	29	10 (34,5)*	3 (10,3)	2 (6,9)	3 (10,3)	20 (69,0)	9 (31,0)
III	39	21 (53,8)	5 (12,8)	4 (10,3)	5 (12,8)	21 (53,8)	18 (46,2)
IV	31	20 (64,5)	2 (6,5)	7 (22,6)	4 (12,9)	15 (48,4)	16 (51,6)
Всего	111	54 (48,7)	12 (10,8)	13 (11,7)	13 (11,7)	65 (58,6)	46 (41,4)

* Достоверные различия по сравнению с IV стадией опухоли, $p < 0,05$.

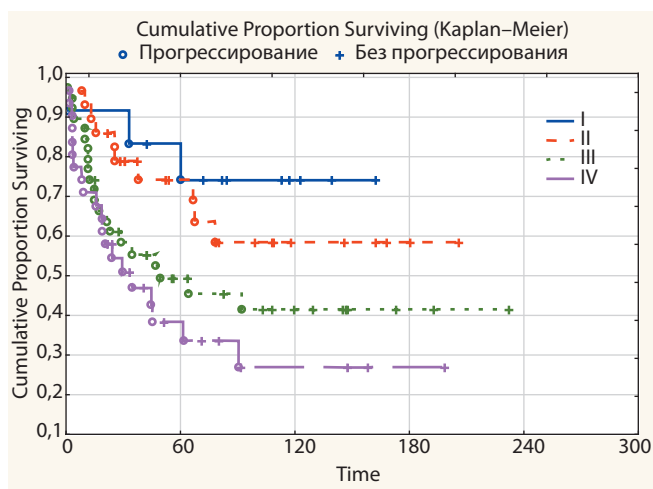


Рис. 6. Кривые БРВ в зависимости от стадии заболевания

Различия в ОБ между группами не достигают статистической значимости. Достоверные различия получены только при анализе БРВ между пациентами с IV стадией заболевания по сравнению с I ($p = 0,01$) и II ($p = 0,009$). Так, 5- и 10-летняя БРВ при I стадии составила $83,3 \pm 10,8$ и $74,1 \pm 12,9$ %, при II — $74,4 \pm 8,5$ и $56,4 \pm 10,5$ %, при III — $49,3 \pm 8,3$ и $41,4 \pm 8,6$ % (медиана 48,9 мес) и при IV стадии — $38,4 \pm 9,3$ и $26,9 \pm 9,6$ % соответственно (медиана 30,6 мес) (рис. 6).

При анализе отдаленных результатов в зависимости от гистологического типа опухоли (табл. 7) отмечено, что частота прогрессирования была наименьшей при аденокистозном раке — 33,3 %, в основном за счет отдаленных метастазов. При аденокарциноме прогрессирование отмечено в 58,6 % случаев за счет регионарных и отдаленных метастазов (по 17,2 %).

Таблица 7. Отдаленные результаты лечения в зависимости от гистологического типа опухоли, n (%)

Гистологический тип опухоли	Число пациентов, n	Прогрессирование	Местный рецидив	Регионарные метастазы	Отдаленные метастазы	Живы	Умерли
Аденокистозный рак	33	11 (33,3)	4 (12,1)	2 (6,1)	5 (15,2)	24 (72,7)	9 (27,3)
Аденокарцинома	29	17 (58,6)	3 (10,3)	5 (17,2)	5 (17,2)	14 (48,3)	15 (51,7)
Мукоэпидермоидная карцинома	19	10 (52,6)	1 (5,3)	2 (10,5)	1 (5,3)	11 (57,9)	8 (42,1)
Рак в плеоморфной аденоме	10	4 (40,0)	—	1 (10,0)	—	6 (60,0)	4 (40,0)
Ацинозно-клеточная опухоль	3	2 (66,7)	1 (33,3)	—	—	2 (66,7)	1 (33,3)
Протоковая карцинома	7	4 (57,1)	1 (14,3)	1 (14,3)	—	4 (57,1)	3 (42,9)
Миоэпителиальная карцинома	2	1 (50,0)	—	—	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Плоскоклеточный рак	2	2 (100)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	—	2 (100)
Полиморфная аденокарцинома	3	—	—	—	—	3 (100)	—
Цистаденокарцинома	2	2 (100)	1 (50,0)	—	—	—	2 (100)
Базально-клеточная аденокарцинома	1	1 (100)	—	1 (100)	—	—	1 (100)
Всего	111	54 (48,7)	12 (10,8)	13 (11,7)	13 (11,7)	65 (58,6)	46 (41,4)

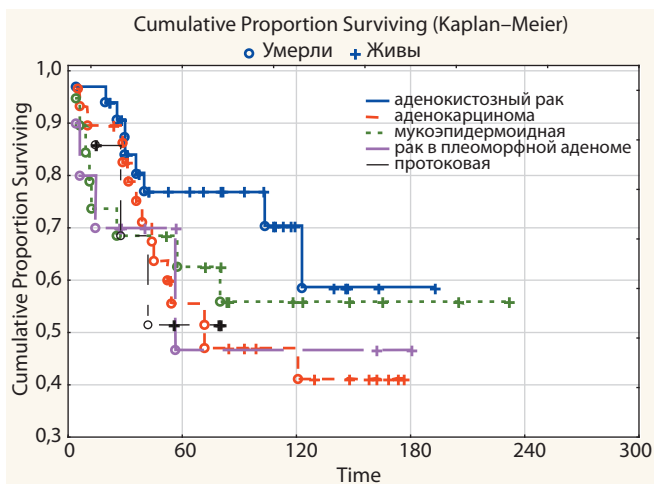


Рис. 7. Кривые ОВ в зависимости от гистологического типа опухоли

Группы с ацинозно-клеточной, миоэпителиальной карциномой, плоскоклеточным раком, полиморфной аденокарциномой низкой степени злокачественности, цистаденокарциномой и базально-клеточной аденокарциномой далее не анализировались нами из-за малого числа пациентов ($n = 1-3$).

Пяти- и десятилетняя ОВ при аденокистозном раке была самой высокой в исследуемой группе и составила $76,8 \pm 7,7$ и $70,4 \pm 9,4$ % соответственно. При карциноме слюнных протоков 5-летняя ОВ составила $51,4 \pm 20,4$ %, 10-летняя ОВ не была достигнута ($p \geq 0,1$) (рис. 7). Такая же тенденция наблюдалась и при анализе БРВ: при аденокистозном раке – $71,9 \pm 7,9$ и $62,2 \pm 9,4$ % соответственно для 5- и 10-летней выживаемости; при карциноме слюнных протоков $38,1 \pm 19,9$ % – 5-летняя, 10-летняя БРВ не достигнута ($p \geq 0,1$).

Проанализировав отдаленные результаты в зависимости от локализации, можно сделать вывод, что достоверно лучшие ОВ и БРВ наблюдаются при локализации злокачественной опухоли в малых слюнных железах твердого неба (100 и $83,3 \pm 15,2$ % соответственно) по сравнению с группой больных при локализации процесса в околоушной слюнной железе ($57,3 \pm 6,2$ и $47,5 \pm 6,5$ % соответственно; медиана $79,5$ мес; $p = 0,012$). Худшая выживаемость отмечена при локализации процесса в поднижнечелюстной слюнной железе ($36,7 \pm 13,1$ и $36,7 \pm 13,1$ %; медиана $47,6$ мес; $p = 0,005$). В остальных случаях различия не достигли стати-

Таблица 9. Однофакторный регрессионный анализ по Коксу для ОВ

Характеристика	ОР	95 % ДИ	p
Пол	1,102	0,618–1,968	0,741
Возрастная группа	0,912	0,758–1,096	0,325
Патоморфологические признаки	1,889	1,209–2,951	0,005
T (1–4)	1,335	0,983–1,812	0,064
N (0–2)	1,633	1,154–2,311	0,006
Стадия (I–IV)	1,481	1,082–2,028	0,014
Выраженный патоморфоз	0,194	0,027–1,406	0,105
Локализация	0,680	0,504–0,916	0,011
Морфология	1,089	0,983–1,207	0,1
Комбинированное/ комплексное лечение	1,635	0,689–3,882	0,265
Эффект ЛТ	2,699	1,539–4,733	0,0006
Степень дифференцировки G	2,134068	1,450051–3,140751	0,0001

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

стической значимости. Такая же тенденция наблюдалась при анализе БРВ. Отдаленные результаты в зависимости от проведенного лечения представлены в табл. 8.

Отдаленные результаты немного хуже в группе комплексного лечения, так как большую ее часть составляли пациенты с IV стадией. Так, 5- и 10-летняя ОВ для группы комбинированного лечения составила $63,0 \pm 5,2$ и $55,7 \pm 5,5$ % соответственно, для комплексного – $61,5 \pm 13,5$ % – 5-летняя, а 10-летняя ОВ не достигнута (различия не являются значимыми).

Мы исследовали взаимосвязь между выживаемостью и клинико-патоморфологическими характеристиками, представленными в табл. 9. По данным анализа отмечена взаимосвязь между ОВ и патоморфологическими характеристиками (благоприятные/неблагоприятные признаки) ($p = 0,005$), наличием регионарных метастазов ($p = 0,006$), локализацией опухолевого процесса ($p = 0,011$), эффектом ЛТ ($p = 0,0006$), степенью дифференцировки опухоли ($p = 0,0001$) и клинической стадией заболевания ($p = 0,014$).

Таблица 8. Отдаленные результаты терапии в зависимости от вида лечения

Вид лечения	Число пациентов	Прогрессирование	Местный рецидив	Регионарные метастазы	Отдаленные метастазы	Живы	Умерли
Комбинированное	98	47 (48,0)	10 (10,2)	12 (12,4)	10 (10,2)	58 (59,2)	40 (40,8)
Комплексное	13	7 (53,9)	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (23,1)	7 (53,9)	6 (46,2)

Таблица 10. Многофакторный регрессионный анализ по Коксу для ОВ

Фактор	ОР	95 % ДИ	p
Характер операции	1,933	1,168–3,201	0,010
Локализация	0,705	0,521–0,953	0,023
Степень дифференцировки G	1,825	1,245–2,677	0,002

В результате многофакторного регрессионного анализа по Коксу значимыми независимыми признаками (благоприятными факторами) для ОВ остаются патоморфологический характер опухоли (благоприятные патоморфологические признаки удаленной опухоли) (ОР 1,933; $p = 0,010$), локализация процесса (в малых слюнных железах твердого неба) (ОР 0,705; $p = 0,010$) и степень дифференцировки (высокая степень дифференцировки) (ОР 1,825; $p = 0,010$) (табл. 10).

Анализ оценки прогностических факторов, влияющих на БРВ, проведен аналогично предыдущему и представлен в табл. 11.

В результате многофакторного регрессионного анализа по Коксу значимыми независимыми признаками (благоприятными факторами) для БРВ остаются патоморфологическая характеристика опухоли (благоприятные патоморфологические признаки опухоли) (ОР 2,177; $p = 0,001$), отсутствие регионарных метастазов (ОР 1,543; $p = 0,013$), локализация опухоли в малых слюнных железах твердого неба (ОР 0,700; $p = 0,014$), ответ на ЛТ (полная регрессия опухоли) (ОР 1,767; $p = 0,042$), степень

Таблица 12. Многофакторный регрессионный анализ по Коксу для БРВ

Фактор	ОР	95 % ДИ	p
Патоморфологические признаки	2,177	1,371–3,457	0,001
N (0–2)	1,543	1,095–2,172	0,013
Локализация	0,700	0,525–0,931	0,014
Эффект ЛТ	1,767	1,020–3,063	0,042
Степень дифференцировки G	1,754	1,186–2,594	0,005

дифференцировки G (высокая) (ОР 1,754; $p = 0,005$) (табл. 12).

Таким образом, по данным проведенного анализа, отдаленные результаты ОВ и БРВ выше в группе с полным эффектом после предоперационной ЛТ (полная регрессия и полный лечебный патоморфоз). Однако в ряде случаев после достижения хорошего ответа в ходе ЛТ (IV степень лечебного патоморфоза, наличие выраженной регрессии опухоли) отмечаются рецидивы заболевания, регионарные и отдаленные метастазы. В связи с этим определенный интерес представляет определение биологических свойств резидуальных опухолевых клеток и определение биологических свойств опухоли, выявляемых иммуногистохимическими, молекулярными и генетическими маркерами.

Достоверная оценка полного ответа опухоли на ЛТ должна включать гистологическое исследование операционного материала. При полной регрессии опухоли лишь в 81,8 % ($n = 9$) случаев отмечался полный ответ и по данным гистологического заключения (IV степень лечебного патоморфоза). ЗОСЖ являются малочув-

Таблица 11. Однофакторный регрессионный анализ по Коксу для БРВ

Фактор	ОР	95 % ДИ	p
Пол	1,102	1,398–0,820	0,219
Возрастная группа	0,939	0,791–1,113	0,467
Патоморфологические признаки	2,375	1,610–3,506	0,00001
T (1–4)	1,417	1,064–1,889	0,017
N (0–2)	1,853	1,354–2,536	0,0001
Стадия (I–IV)	1,614	1,198–2,175	0,002
Выраженный патоморфоз	0,153	0,021–1,111	0,063
Локализация	0,651	0,490–0,865	0,003
Морфология	1,087	0,986–1,199	0,1
Комбинированное/комплексное лечение	1,500	0,676–3,329	0,319
Эффект ЛТ	3,002	1,774–5,082	0,00004
Степень дифференцировки G	2,413924	1,671145–3,486849	0,000003

ствительными к ЛТ — полная регрессия опухоли и полный лечебный патоморфоз наблюдаются лишь в 8,1 % случаев. Полный лечебный патоморфоз чаще отмечается в зоне первичного очага при низкодифференцированных опухолях — 14,2 %, однако отдаленные результаты значительно хуже в группе опухолей с низкой степенью дифференцировки за счет регионарных (22,5 %) и отдаленных (18,4 %) метастазов. Полный лечебный патоморфоз фиксируется при опухолях, соответствующих клинической стадии I, — 16,7 % ($n = 2$) случаев, реже при IV стадии — 6,5 % ($n = 2$).

Выводы

- Отмечены достоверно лучшие отдаленные результаты в группе пациентов с IV степенью лечебного патоморфоза по сравнению с группой 0–III степени: 5-летняя БРВ — $88,8 \pm 10,4$ % против $53,6 \pm 5,1$ % (медиана не достигнута), $p = 0,015$.

- Самая высокая частота полной регрессии (IV степень лечебного патоморфоза) отмечена при локализации процесса в малых слюнных железах слизистой оболочки твердого неба — 16,7 % ($n = 2$), реже при локализации в околоушной слюнной железе — 9,9 % ($n = 7$). Самые высокие показатели выживаемости наблюдаются при локализации опухолевого процесса в области малых слюнных желез слизистой оболочки твердого неба и околоушной слюнной железы, самые низкие — при опухолях поднижнечелюстной слюнной железы: 5-летняя ОВ составила 100; $57,3 \pm 6,2$ и $36,7 \pm 13,1$ % соответственно, $p = 0,005$.

- Наиболее часто полный патоморфоз достигается при раке в плеоморфной аденоме — 20,0 %, в 10,3 %

случаев — при аденокарциноме, чуть реже, в 9,1 %, — при аденокистозном раке и лишь в 5,3 % — при мукоэпидермоидной карциноме. Лучшая 5-летняя выживаемость в данной группе отмечена при аденокистозном раке — $76,8 \pm 7,7$ %, худшая — при карциноме слюнных протоков — $51,4 \pm 20,4$ % ($p \geq 0,1$).

- Увеличение размеров первичной опухоли и появление регионарных метастазов достоверно связаны с ухудшением отдаленных результатов лечения больных ЗОСЖ. При опухолях малого размера (T1) полный лечебный патоморфоз достигался у 13,3 % пациентов, при опухолях больших размеров (T4) — ни в одном из случаев. Лучшая 5-летняя БРВ отмечена при I стадии, худшая — при IV $83,3 \pm 10,8$ % против $38,4 \pm 9,3$ %.

- Полный лечебный патоморфоз чаще отмечается в зоне первичного очага при низкодифференцированных опухолях — 14,2 %, однако отдаленные результаты значительно хуже в группе опухолей с низкой степенью дифференцировки за счет регионарных (22,5 %) и отдаленных (18,4 %) метастазов. Низкая степень дифференцировки опухоли достоверно связана со значительным ухудшением отдаленных результатов лечения ЗОСЖ: 5-летняя БРВ при таких опухолях составила $34,7 \pm 7,0$ %, а при высокодифференцированных — $78,6 \pm 7,2$ % ($p = 0,000001$). В связи с этим лечение ЗОСЖ низкой степени дифференцировки в обязательном порядке должно включать системный компонент.

- Комплексное лечение (комбинированная терапия + ХЛТ) не улучшает отдаленные результаты: 5-летняя БРВ при комбинированном лечении $63,0 \pm 5,2$ % против $61,5 \pm 13,5$ % при комплексном, $p > 0,05$.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Blot W.J. Cancers of the oral cavity and pharynx. In: Cancer epidemiology and prevention. By eds.: W.J. Blot, J.K. McLaughlin, S.S. Devesa et al. New York: Oxford University Press, 1996. Pp. 666–80.
2. SEER cancer statistics review 1975–2006. By eds.: M.J. Horner, L.A.G. Ries, M. Krapcho et al. Bethesda, Maryland: National Cancer Institute, 2009.
3. Davies L., Welch H.G. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;135(3):451–7.
4. Speight P.M., Barrett A.W. Salivary gland tumours. Oral Dis 2002;8(5):229–40.
5. Licitra L., Grandi C., Prott F.J. et al. Major and minor salivary glands tumours. Crit Rev Oncol Hematol 2003;45(2):215–25.
6. Spiro R.H., Huvos A.G., Strong E.W. Adenocarcinoma of salivary origin: Clinicopathologic study of 204 patients. Am J Surg 1982;144(4):423–31.
7. Spiro R.H., Huvos A.G. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. Am J Surg 1992;164(6):623–8.
8. Goode R.K., Auclair P.L., Ellis G.L. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. Cancer 1998;82(7):1217–24.
9. Nascimento A.G., Amaral A.L., Prado L.A. Adenoid cystic carcinoma of salivary glands. A study of 61 cases with clinicopathologic correlation. Cancer 1986;57(2):312–9.
10. Witt R.L. Adenoid cystic carcinoma of the minor salivary glands. Ear Nose Throat J 1991;70(4):218–22.
11. IMRT Documentation Working Group, Holmes T., Das R. et al. American Society of Radiation Oncology recommendation for documenting intensity-modulated radiation therapy treatments. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(5):1311–8.
12. Wolden S.L., Cher W.C., Pfister D.G. et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of Memorial Sloan-Kettering experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64(1):657–62.
13. Lee N.Y., O'Meara W., Chan K. et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(2):459–68.
14. Hartford A.C., Palisca M.G., Eichler T.J. et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73(1):9–14.
15. Wu Q., Manning M., Schmidt-Ullrich R., Mohan R. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments

of head and neck cancer: a treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(1):195–205.

16. Chen A.M., Bucci M.K., Quivey J.M. et al. Long-term outcome of patients treated by radiation therapy alone for salivary gland carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):1044–50.

17. Armstrong J.G., Harrison L.B., Spiro R.H. et al. Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role

of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116(3):290–3.

18. Eneroth C.M. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. *Cancer* 1971;27(6):1415–8.

19. Pinto A.E., Fonseca I., Martins C., Soares J. Objective biologic parameters and their clinical relevance in assessing salivary gland neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2000;7(5):294–306.

20. Белоус Т.А. Эпителиальные опухоли слюнных желез. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1978. [Belous T.A. Epithelial tumors of salivary glands. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 1978. (In Russ.)].

21. Renehan A.G., Gleave E.N., Slevin N.J., McGurk M. Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. *Br J Surg* 1999;80(8):1296–300.