

АДЕНОКИСТОЗНЫЙ РАК ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ

ADENOCYSTIC CANCER
OF THE MAXILLARY SINUS

**M. Beteeva
I. Zaderenko
K. Mkrtchyan**

Summary. Adenoid cystic cancer of the maxillary sinus is a malignant formation of the glandular epithelium, which is extremely rare in this localization and has a relatively favorable prognosis. This article discusses the main issues of supervision of patients with adenoid cystic cancer of this localization. The importance of verifying the diagnosis using histological examination of biopsy material is noted, the main approaches to treatment and statistics on the detection of the disease by stage are described. Currently, the main treatment method is surgery. Most patients with identified adenocystic disease undergo cytoreduction, which is the main factor in remission and high disease-free survival.

Keywords: adenoid cystic cancer, head tumors, maxillary sinus.

Бетеева Марина Юрьевна

аспирант, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»;
стоматолог-хирург, Челюстно-лицевой госпиталь для ветеранов войн
beteeva95_95@mail.ru

Задеренко Игорь Александрович

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения опухолей головы и шеи НИИКО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Мкртчян Камо Сергеевич

стоматолог-хирург,
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Аннотация. Аденокистозный рак верхнечелюстной пазухи — это злокачественное образование из железистого эпителия, которое встречается крайне редко с такой локализацией, отличается сравнительно благоприятным прогнозом. В данной статье рассматриваются основные вопросы курации пациентов с аденокистозным раком данной локализации. Отмечена важность верификации диагноза данными гистологического исследования биопсийного материала, описаны основные подходы к лечению и статистика выявляемости заболевания по стадиям. В настоящее время основным методом лечения является хирургический. Большинству пациентов с выявленным аденокистозом показана циторедукцию, что является основным фактором ремиссии, и высокой безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: аденокистозный рак, опухоли головы, верхнечелюстной синус.

Рак верхнечелюстной пазухи — онкологическое заболевание, злокачественная опухоль, относящаяся к области головы. В целом данная область (область головы) характеризуется высокой концентрацией жизненно важных структур, отвечающих за прием пищи, сенсорнику, координирование всех жизненных процессов, дыхание. Многие факторы риска воздействуют именно на область головы, в частности, область лица наибольшее время находится под воздействием ультрафиолетового излучения. Несмотря на открытость данного участка тела, диагностика многих онкологических заболеваний может быть затруднена и запаздывать раннему началу процесса. Большая часть утраченного времени приходится на диагностику, при чем очень часто у непрофильного специалиста.

Опухоли носа, носоглотки и околоносовых пазух — патология, лежащая в срезе нескольких дисциплин — оториноларингологии, нейрохирургии, онкологии, челюстно-лицевой хирургии. Данная междисциплинарная проблема характеризуется высокой распространенностью и отсутствием стандартизированного лечения,

а также алгоритмом мультидисциплинарной курации пациента и сокращением времени от начала диагностики до радикального лечения с целью минимизации онкозависимых осложнений [1].

Аденокистозный рак — это мягкотканное злокачественное новообразование, характеризуется бифазным строением, композицией эпителиальных и миоэпителиальных маркеров, высокой дифференцировкой, обычно с низким уровнем пролиферативной активности [2].

По данным литературы следует обращать особое внимание на базалоидные структуры, наличие компонента которой связывают с худшей безрецидивной выживаемостью [3]. Вместе с этим, в настоящее время нет убедительных данных в пользу высокой агрессивности данного новообразования. Единственным статистически значимым фактором агрессивности опухоли является ее «High-Grade Transformation» — иными словами, дифференцировка опухоли с потерей миоэпителиального компонента [4].

По распространенности аденокистозный рак встречается крайне редко — менее 0,1 % случаев, характеризуется безрецидивной выживаемостью на уровне 90 % на горизонте до 10 лет, хотя при локализации аденокистозного рака в верхнечелюстной пазухе ассоциируется с гораздо худшим прогнозом. [5].

Данный вид рака является крайне редко диагностируемым, в связи с чем вопросы диагностики и лечения до сих пор открыты. В отечественной литературе крайне мало докладов о подобных клинических случаях, в связи с чем есть необходимость в обобщении материала, накопившегося в мировой литературе по данному направлению.

Целью данного обзора явился критический анализ литературы, в которой описывается ведение пациентов с аденокистозным раком верхнечелюстной пазухи, а именно, вопросы диагностики, прогноза и лечения пациентов с данным диагнозом.

Отбор литературы проводился с использованием базы данных PubMed, использовались поисковые запросы: «Adenoid cystic carcinoma», «carcinoma of maxillary sinus», «cystic carcinoma of the paranasal sinuses» и другие.

При отборе литературы не выставлялись временные ограничения по дате публикации в силу ограниченного количества работ по данному направлению.

Клинические проявления

Одни авторы сообщают, что односторонняя боль в проекции верхнечелюстной пазухи встречается в 64 % случаев [6], но есть и другие неспецифичные симптомы — тяжесть в области верхней челюсти, постоянные носовые кровотечения.

Несмотря на то, что симптомы неспецифичны, и (в связи с этим) ожидается высокий процент выявления заболевания на поздних стадиях, поражение лимфоузлов при постановке диагноза отмечается крайне редко (меньше чем в 5 % случаев первичной диагностики) [7].

Морфология

Чаще всего при микроскопии на малом увеличении видно, что опухоль хорошо отграничена, на высоком же увеличении отмечается «плотная упаковка» клеток, мономорфность и высокая дифференцировка и низкая пролиферативная активность [7].

Описаны различные патоморфологические варианты, наиболее часто встречается крибриформный с наличием внутрисветового муцина, солидный, солидно-тубулярный. Другие варианты, встречающиеся в литературе — базалоидный, трабекулярный [8].

Иммуногистохимия

Различают несколько типов рецепторов, различное сочетание которых является основой классификации и определяют тип опухоли, в зависимости от которого назначается терапия, активная в отношении тех или других рецепторов. Чем больше рецепторов положительны, тем выше эффективность таргетной терапии и лучше прогнозы пациента [9].

Данное новообразование обычно является тройным негативным (ER — (эстрогеновые рецепторы), PR — (прогестероновые рецепторы), HER2 -), что объединяет его с секреторной карциномой. Классическое сочетание иммуногистохимических маркеров — двухфазное окрашивание эпителиальными и миоэпителиальными маркерами (CK 19 и p63) [10,11].

Также обсуждается роль экспрессии белков c-Kit и рецептора эпидермального фактора роста EGFR в прогрессировании опухоли и различных клинических исходах. Экспрессия данных белков, вероятно, имеет клинико—патологические корреляции, например, EGFR, наиболее активно экспрессирующийся миоэпителиальными клетками, чаще всего встречался при подтипах тубулярном и крибриформном, экспрессия же c-Kit в основном происходила в преимущественно в эпителиальных клетках. И хотя до сих пор не известна биохимия данных маркеров, их определение может быть полезным в дифференциальной диагностике и разработке таргетной терапии [12].

Клинически было отмечено, что экспрессия c-Kit, вызванная усилением транскрипции соответствующего локуса, негативно влияла на 3-летнюю общую выживаемость [13].

Также характерной для данного новообразования мутацией является MYB и NFIB, однако, чаще всего генетическое исследование не требуется для верификации [14, 15]. продолжается поиск таргетного препарата против транскрипционного фактора MYB-NFIB. Данный фактор, вероятно, усиливает пролиферацию клеток и является триггером к развитию аденокарциномы.

Блокировка фактора транскрипции MYB-NFIB возможно благодаря разрабатываемой в эксперименте ДНК-вакцине, а также технологии siRNA [16, 17].

Хирургическое лечение, лучевая терапия, цитотоксическая химиотерапия: обзор эффективных схем лечения на различных стадиях

В одном из ретроспективных анализов 80 клинических случаев ведения пациентов с аденокистозным раком верхнечелюстной пазухи изучали пяти-, десяти- и пятнадцатилетние клинические исходы. В ходе

исследования выяснилось, что пятилетняя общая выживаемость составила около 65 %, а безрецидивная — примерно 50 %. Пятнадцатилетняя же общая выживаемость составляла 26 % со свободой от рецидивов в 24 %. На 10 году наблюдения почти у половины имелись отдаленные метастазы, а статистически значимыми факторами неблагоприятного исхода явились конечные стадии и недостаточно эффективное лечение. Оказалось, что локального контроля над опухолевым процессом удавалось достичь только при комбинации хирургического лечения с курсом лучевой терапии в дозе около 60 Грей. Увеличение свободы от рецидивов является приоритетной задачей в послеоперационном периоде. [18].

В более свежем ретроспективном исследовании авторы пришли к аналогичному выводу — местный контроль опухолевого процесса с помощью лучевой терапии — независимый фактор лучшей общей и безрецидивной выживаемости. В анализ включили 25 историй болезней (из них у 12 был аденокистозный рак верхнечелюстной пазухи), при чем у 72 % пациентов опухолевый процесс был классифицирован как T3 и T4 (по классификации TNM), при этом, поражение лимфоузлов было выявлено всего у двух пациентов. Все больные были признаны операбельными и подверглись хирургическому лечению. При раке 2 стадии предпочтение отдавалось эндоскопической резекции, а срочная биопсия границ резецированного участка почти во всех случаях не давала положительный результат. В 3 и 4 стадии, наоборот, в большинстве случаев границы резекции приходилось расширить, а объем вмешательства включал обширную резекцию мягкотканых и костных структур вплоть до резекции нижней стенки орбиты. [19].

Прогноз

Мнение о прогнозе для жизни пациентов с аденокистозным раком неоднозначно. С одной стороны, данная разновидность опухоли не является агрессивной, с другой, любое злокачественное новообразование околоносовых пазух ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и высокой частотой местных рецидивов [20].

Есть свидетельства о том, что солидный подтип аденокистозного рака верхнечелюстной пазухи ассоциируется с наиболее низкой общей выживаемостью в сравнении с другими гистологическими подтипами [21].

Комбинированная терапия, включающая хирургическое лечение и адвантную лучевую терапию — прогностически наиболее предпочтительная стратегия, которая должна реализовываться во всех случаях, за исключением конечных стадий течения заболевания [22].

Самый значимый фактор благоприятного прогноза течения заболевания — это местный контроль опухоле-

вого процесса. Рецидив или наличие «плюс — ткани» ассоциируется с значимым сокращением общей 5-летней выживаемости [23]. в связи с этим крайне важна достаточная резекция «плюс-ткани», наиболее часто используются такие операции как тотальная максиллэктомия (около 20 %), медиальная максиллэктомия (около 20 %), черепно-лицевая резекция (около 16 %), наконец, в редких случаях приходится прибегать к инфраструктурной максиллэктомии [24], экзентерация орбиты, широкая лимфодиссекция шейной области.

Стандартная цитотоксическая терапия (включающая 5-фторурацил, цисплатин и карбоплатин.) чаще всего комбинируется с лучевой и показана пациентам, находящимся на поздних стадиях рака, в качестве паллиативного лечения [25, 26].

Вопросы диагностики

В целом, аденокистозный рак является одним из группы разнообразных злокачественных опухолей. В подавляющем большинстве клинических случаев диагностируются плоскоклеточные и различные железистые раки. Помимо прочего, в гайморовую локализацию могут иметь нейроэктодермальные опухоли, нейроэндокринный рак, недифференцированный рак полости носа, саркомы (как мягкотканые, так и костные), меланомы.

Основной причиной злокачественных новообразований полости носа и придаточных пазух ассоциируется с хроническими воспалительными заболеваниями (хронический гайморит), есть мнение, что пломбировочный материал, оказавшийся в гайморовой пазухе после стоматологического вмешательства, может через хроническое воспаление быть проонкогеном.

Различные предопухолевые заболевания (хронический полипозный синусит) также могут быть фактором риска. Не последнюю роль играет курение.

Период опухолевой трансформации чаще всего не проявляется каким — либо значимым изменением клинической картины. В связи с этим за специализированной медицинской помощью чаще всего обращаются пациенты с 2–3 стадией опухолевого процесса. Среди основных неспецифических жалоб на затруднение дыхания, тяжесть в проекции гайморовой пазухи обращает на себя внимание появление выделений с прожилками крови, носовыми кровотечениями. Хронический болевой синдром также может быть довольно показательным. Факторами неблагоприятного исхода являются сенсорные и глазодвигательные нарушения зрения, диплопия, неврологические дефициты.

Диагностика включает проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Данное исследо-

вание может быть назначено как профильным специалистом, так и неврологом, стоматологом, терапевтом. Благодаря этому объемные новообразования гайморовых пазух могут быть случайной находкой. Таким образом, основной метод первичной диагностики — лучевой.

Далее для постановки диагноза следует придерживаться принципа TNM (Tumor, Nodus, Metastases). Данный принцип позволяет определить распространённость патологического процесса, спланировать клиническую цель (радикальное циторедуктивное лечение или паллиативное вмешательство, направленное на уменьшение опухоли, снижение клинической симптоматики и болевого синдрома за счет уменьшения размеров опухоли)

Таким образом, в связи с крайне редкой выявляемостью аденокистозного рака, есть острая необходимость

в детальном изучении всех подобных клинических случаев, мультидисциплинарном подходе и создании экспертных групп для написания клинических и практических рекомендаций. Таргетная терапия пока не разработана, хотя ведутся работы по блокированию фактора транскрипции MYB-NFIB, наиболее характерного для аденокистозного рака. Хирургическое лечение аденокистозного рака верхнечелюстной пазухи показано примерно 70 % пациентов и проводится в объеме от инфраструктурной максиллэктомии до медиальной максиллэктомии описаны также эндоскопические вмешательства, применения которых показано на ранних стадиях заболевания. Вместе с этим наилучшая общая и безрецидивная выживаемость наблюдается в тех случаях, когда применяется комбинированная терапия (оперативное лечение вместе с лучевой терапией).

ЛИТЕРАТУРА

- Xiaoli Wang, Yijun Luo, Minghuan Li, Hongjiang Yan, Mingping Sun, Tingyong Fan, Management of salivary gland carcinomas — a review, *Oncotarget*, 10.18632/oncotarget.13952, 8, 3, (3946–3956), (2016).
- Simons SA, Bridge J. A., Leon ME. Sinonasal small round blue cell tumors: An approach to diagnosis, *Seminars in Diagnostic Pathology*, 10.1053/j.semmp.2015.09.010, 33, 2, (91–103), (2016).
- Ali S, Yeo J C-L, Magos T, Dickson M, Junor E. Clinical outcomes of adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a single institution 20-year experience, *The Journal of Laryngology & Otology*, 10.1017/S0022215116008124, 130, 07, (680–685), (2016).
- Fordice J, Kershaw C, El-Naggar A, Goepfert H. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: predictors of morbidity and mortality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 Feb;125(2):149–52. doi: 10.1001/archotol.125.2.149. PMID: 10037280.
- Lupinetti AD, Roberts DB, Williams MD, Kupferman ME, Rosenthal DI, Demonte F, El-Naggar A, Weber RS, Hanna EY. Sinonasal adenoid cystic carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2007 Dec 15;110(12):2726–31. doi: 10.1002/cncr.23096. PMID: 17960615.
- da Cruz Perez DE, Pires FR, Lopes MA, de Almeida OP, Kowalski LP. Adenoid cystic carcinoma and mucoepidermoid carcinoma of the maxillary sinus: report of a 44-year experience of 25 cases from a single institution. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Nov;64(11):1592–7. doi: 10.1016/j.joms.2005.11.088. PMID: 17052584.
- Meyers M., Granger B., Herman P., Janot F., Garrel R., Fakhry N., Poissonnet G., Baujat B. Head and neck adenoid cystic carcinoma: A prospective multicenter REFCOR study of 95 cases, *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 10.1016/j.anorl.2015.09.009, 133, 1, (13–17), (2016).
- Dufour X., Ouaz K., Fouillet B., Goujon J.-M., Beauvillain C. de M. Tumores de las fosas nasales y de los senos paranasales, *EMC — Otorrinolaringología*, 10.1016/S1632-3475(16)76085-1, 45, 2, (1–15), (2016).
- Suman Bhasker, Atul Sharma, Alok Thakar, BidhuKalyan Mohanti, AjeetKumar Gandhi, Soumyajit Roy, Ahitagni Biswas, Adenoid cystic carcinoma of head and neck: A single institutional analysis of 66 patients treated with multi-modality approach, *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 10.4103/0971-5851.166729, 36, 3, (166), (2015).
- Piotr Wardas, Michał Tymowski, Agnieszka Piotrowska-Seweryn, Wojciech Kaspera, Aleksandra Ślaska-Kaspera, Jarosław Markowski, Endoscopic approach to the resection of adenoid cystic carcinoma of paranasal sinuses and nasal cavity: case report and own experience, *European Journal of Medical Research*, 10.1186/s40001-015-0189-2, 20, 1, (2015).
- Mu YP, Zhang X, Fan WW, Li XW, Chen GF, Chen JM, Zhang H, Liu P. [Mechanism of Astragaloside prevents cholestatic liver fibrosis through inhibition of Notch signaling activation]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2017 Aug 20;25(8):575–582. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.08.005. PMID: 29056006.
- Izquierdo MA, Van der Valk P, Van Ark-Otte J, et al. Differential expression of the c-kit proto-oncogene in germ cell tumours. *J Pathol*. 1995; 177: 253–258
- Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995; 19: 183–232.
- Bell D. et al. Cell type-dependent biomarker expression in adenoid cystic carcinoma: biologic and therapeutic implications // *Cancer*. — 2010. — Т. 116. — №. 24. — С. 5749–5756.
- Feller A, Machemer K, Braun EL, Grotewold E. Evolutionary and comparative analysis of MYB and bHLH plant transcription factors. *Plant J*. 2011 Apr;66(1):94–116. doi: 10.1111/j.1365-3113.2010.04459.x. PMID: 21443626.
- Mikse OR, Tchaicha JH, Akbay EA, Chen L, Bronson RT, Hammerman PS, Wong KK. The impact of the MYB-NFIB fusion proto-oncogene in vivo. *Oncotarget*. 2016 May 31;7(22):31681–8. doi: 10.18632/oncotarget.9426. PMID: 27213588; PMCID: PMC5077968.
- Ramsay RG and Gonda TJ. MYB function in normal and cancer cells. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8:523–534.
- Stenman G, Andersson MK and Andren Y. New tricks from an old oncogene: gene fusion and copy number alterations of MYB in human cancer. *Cell Cycle*. 2010; 9:2986–2995

19. Liu WS, Xu ZG, Gao L, Tang PZ, Xu GZ, Zhang GF. [Adenoid cystic carcinoma of maxillary sinus: diagnosis, treatment and prognostic factors]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2011 May;46(5):402-7. Chinese. PMID: 21781563.
20. Michel G, Joubert M, Delemazure AS, Espitalier F, Durand N, Malard O. Adenoid cystic carcinoma of the paranasal sinuses: retrospective series and review of the literature. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2013 Nov;130(5):257-62. doi: 10.1016/j.anorl.2012.09.010. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23747147.
21. Wiseman S. M. et al. Adenoid cystic carcinoma of the paranasal sinuses or nasal cavity: a 40-year review of 35 cases // *Ear, nose & throat journal*. — 2002. — Т. 81. — №. 8. — С. 510-517.
22. Martinez-Rodriguez N. et al. Martinez-Gonzalez Jm. Epidemiology and treatment of adenoid cystic carcinoma of the minor salivary glands: A meta-analytic study // *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal [Internet]*. — 2011.
23. Balamucki C. J. et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck // *American journal of otolaryngology*. — 2012. — Т. 33. — №. 5. — С. 510-518.
24. Lupinetti A. D. et al. Sinonasal adenoid cystic carcinoma: the MD Anderson Cancer Center experience // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. — 2007. — Т. 110. — №. 12. — С. 2726-2731
25. Lee DH, Lim HR, Lee JK, Lim SC. Infrastructure maxillectomy for maxillary sinus and hard palate neoplasms. *Mol Clin Oncol*. 2021 Sep;15(3):180. doi: 10.3892/mco.2021.2342. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34276999; PMCID: PMC8278379.
26. Ramakrishna R, Raza SM., Kupferman M, Hanna E, DeMonte F. Adenoid cystic carcinoma of the skull base: results with an aggressive multidisciplinary approach, *Journal of Neurosurgery*, 10.3171/2015.1.JNS142462, 124, 1, (115-121), (2016)

© Бетева Марина Юрьевна (beteeva95_95@mail.ru); Задеренко Игорь Александрович; Мкртчян Камо Сергеевич
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»