

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616-316.5-006.04-078.33

Е.В. Кочурова¹, С.В. Козлов¹, В.Н. Николенко¹, В.С. Анискина², А.Л. Карпашевич², М.В. Скрипниченко²,
И.Г. Асиновсков², О.С. Гуйтер¹

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Россия, 119991, г. Москва; ²ГКБ № 14 им. В.Г. Короленко, Россия, 107076, г. Москва

Злокачественные новообразования околоушной СЖ встречаются реже, чем доброкачественные, но уже на III–IV стадии заболевания, когда речь идет лишь о продлении жизни. Выявление БМ важно не только для возможности ранней диагностики злокачественного новообразования околоушной СЖ, но и для длительного наблюдения.

Ключевые слова: злокачественное новообразование; околоушная слюнная железа; биомаркеры; слюна; плазма крови

E.V. Kochurova¹, S.V. Kozlov¹, V.N. Nikolenko¹, V.S. Anis'kina², A.L. Karpashevich², M.V. Skripnichenko²,
I.G. Asinovsky², O.S. Gujter¹

IMMUNOLOGICAL ANALYSIS OF PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS OF THE PAROTID GLAND

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation; ²V.G. Korolenko municipal clinical hospital № 14, 107076, Moscow, Russian Federation

Malignant tumors of the parotid glands are less common than benign, but on 3–4 stages of the disease, when one can only talk about life extension. Identification of biomarkers is important not only for the possibility of early diagnostics of malignant tumors of the parotid, but also for long-term observations.

Key words: malignant tumor; parotid gland; biomarkers; saliva; blood serum

Введение. Злокачественные новообразования околоушной слюнной железы (СЖ) встречаются в клинической практике намного реже, чем доброкачественные, но из-за отдаленного метастазирования в преобладающем большинстве имеют плохой прогноз [1]. По сравнению с другими видами рака злокачественные опухоли СЖ встречаются относительно редко в США. В 2008 г. они составляли только около 12% от рака полости рта и ротоглотки или 0–3% в сочетании с другими локализациями [2]. Опухоли СЖ составляют около 5% всех новообразований головы и шеи. Большинство этих опухолей приходится на околоушную железу (75%), которая является крупнейшей среди трех пар больших СЖ, 10% опухолей возникают в подчелюстной железе, а 15% – в малой СЖ желудочно-кишечного тракта, менее 1% – в подъязычной железе [3–5]. Около 20% опухолей околоушной железы являются злокачественными. Половина опухолей из подчелюстной и подъязычной, а также 20% опухолей малых СЖ являются доброкачественными [6]. Пятилетняя выживаемость пациентов с раком СЖ зависит от его стадии: при I стадии она составляет 96%, при II – 77%, при III – 73%, а при IV – 37% [7].

Мутации опухолевых супрессоров p53 были впервые описаны при аденоме СЖ в 1992 г. [8], затем в экспериментальном исследовании слюны у пациентов с раком молочной железы [9]. Позднее появились сообщения о повышенном уровне антигена рака, СА15-3 и онкогена c-erbB2 у женщин с раком молочной железы по сравнению с контрольной группой [10–12].

Слюна легко собирается и хранится, идеально подходит для диагностики, так как имеет специфические растворимые биологические маркеры (БМ) [13], осмотическое давление и гидратацию [14].

Поиск БМ для возможности ранней или дифференциальной диагностики новообразований продолжает-

ся уже в течение десятилетий. После обнаружения БМ в плазме крови стал естественным поиск этих же маркеров в слюне. Возможность выявления специфических маркеров, распознающих более ранние признаки, имеет огромное влияние на выживаемость.

Целью исследования является изучение и сравнение уровня некоторых БМ ротовой жидкости и плазмы крови в зависимости от морфологической верификации околоушной СЖ.

Материал и методы

Проведено обследование 28 пациентов с новообразованием околоушной СЖ. Медиана возраста пациентов 60 лет. Для исследования БМ забор крови и ротовой жидкости производили стандартным способом. Определение уровня БМ СА 72-4, АФП, СА 19-9, РЭА, СА-125, HCE, CYFRA 21-1, СА15-3, ПСА и ХГ выполняли на иммуноэлектрохемилюминисцентном анализаторе Elecsys-2010 фирмы Рош-Москва, Швейцария [15].

Все пациенты проходили стандартное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, новообразования других локализаций и отягощенный общесоматический статус исключались. Клинический диагноз подтверждали морфологической верификацией биопсийного материала опухоли и/или лимфатического узла при необходимости. Для установления связи содержания БМ в плазме крови и ротовой жидкости их наличие определяли с разницей забора не более 24 ч.

Результаты и обсуждение

При исследовании некоторых БМ ротовой жидкости и плазмы крови у пациентов со злокачественным новообразованием околоушной СЖ мы выявили повышенные уровни по сравнению с группой клинического контроля (ГКК).

При исследовании БМ в слюне у пациентов с лимфомой околоушной СЖ (n=11) наблюдали следующие результаты: в ротовой жидкости статисти-

чески значимое повышение уровня и диагностическую чувствительность (ДЧ) наблюдали у СА 19-9 (470 ± 37 ед/мл; ДЧ 66,67%), АФП ($9,44 \pm 1,4$ МЕ/мл; ДЧ 99,99%), РЭА ($1495,1 \pm 266,9$ нг/мл; ДЧ 99,99%), СА 125 ($2224,5 \pm 485,2$ ед/мл; ДЧ 99,99%), СУФРА 21-1 ($43,5 \pm 19$ нг/мл; ДЧ 99,99%), а в плазме крови у НСЕ ($19 \pm 9,2$ нг/мл; ДЧ 99,99%), и СА 15-3 ($21,8 \pm 7$ ед/мл; ДЧ 99,99%), значимая тенденция у СУФРА 21-1 ($2,88 \pm 0,73$ нг/мл; ДЧ 33,33%).

При исследовании БМ в слюне у пациентов с аденокарциномой ($n=17$) статистически значимое повышение уровня и ДЧ наблюдали у АФП ($9,44 \pm 1,4$ МЕ/мл; ДЧ 99,99%), РЭА ($257,6 \pm 60,8$ нг/мл; ДЧ 99,99%) и СА 125 ($1242,8 \pm 285,7$ ед/мл; ДЧ 66,67%), а в плазме крови наблюдали у НСЕ ($43,98 \pm 13,92$ нг/мл; ДЧ 99,99%) и СА 15-3 ($82,94 \pm 20,7$ ед/мл; ДЧ 66,67%), у СУФРА 21-1 ($7,5 \pm 1,9$ нг/мл; ДЧ 66,67%).

Заключение. Имеющиеся значимые различия уровня некоторых БМ слюны и плазмы крови у пациентов со злокачественными новообразованиями околоушной СЖ по сравнению с группой клинического контроля могут использоваться для ранней и/или дифференциальной диагностики, динамики, мониторинга, а также в качестве ответа на проведенное лечение данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ho K., Lin H., Ann D.K., Chu P.G. et al. An overview of the rare parotid gland cancer. *Head Neck Oncol.* 2011; 14; 3: 40.
2. Horner M.J., Ries L.A.G., Krapcho M., eds. SEER cancer statistics review, 1975–2006. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009.
3. Rubin R., Strayer D.S., eds. Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine. 4th ed. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1283–5.
4. Nagler R.M., Laufer D. Tumors of the major and minor salivary glands: review of 25 years of experience. *Anticancer Res.* 1997; 17: 701–7.
5. Pinkston J.A., Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; 120: 834–40.
6. Davidson T.M. Clinical manual of otolaryngology. 3rd ed. University of California Medical School, San Diego, California, Copyright 2006 Regents University of California. Formerly published under the title Clinical Manual of Otolaryngology, McGraw-Hill Inc; 1992.
7. Salivary gland cancer overview. Learn about cancer from the American Cancer Society. 2012. Copyright.
8. Azuma M., Kasai Y., Tamatani T. et al. Involvement of p53 mutation in the development of human salivary gland pleomorphic adenomas. *Cancer Lett.* 1992; 65(1): 61–71.
9. Streckfus C., Bigler L., Tucci M. et al. A preliminary study of CA15-3, c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, cathepsin-D, and p53 in saliva among women with breast carcinoma. *Cancer Invest.* 2000; 18(2): 101–9.
10. Corstjens PLAMMD. Point-of-care diagnostics for infectious diseases. In: Wong D.T., ed. Saliva diagnostics. Ames: Wiley-Blackwell; 2008: 243–54.
11. Farnaud S.J., Kosti O., Getting S.J. et al. Saliva: physiology and diagnostic potential in health and disease. *Scient. World J.* 2010; 10: 434–56.
12. Streckfus C., Bigler L. The use of soluble, salivary c-erbB-2 for the detection and post-operative follow-up of breast cancer in women: the results of a five-year translational research study. *Adv. Dent. Res.* 2005; 18(1): 17–24.
13. Malamud D., Niedbala R.S. Oral-based diagnostics. Boston Mass.: New York Academy of Sciences. Published by Blackwell Pub. on behalf of the New York Academy of Sciences; 2007.
14. Santos M.T., Batista R. et al. Salivary osmolality and hydration status in children with cerebral palsy. *J. Oral Pathol. Med.* 2011; 40(7): 582–6.
15. Козлов С.В., Кочурова Е.В. Биомаркеры ротовой жидкости в диагностике пациентов с раком челюстно-лицевой области. В кн.: X Всероссийская научно-практическая конференция “Образование, наука и практика в стоматологии”. М., 2013: 120.

REFERENCES

1. Ho K., Lin H., Ann D.K., Chu P.G. et al. An overview of the rare parotid gland cancer. *Head Neck Oncol.* 2011; 14; 3: 40.
2. Horner M.J., Ries L.A.G., Krapcho M., eds. SEER cancer statistics review, 1975–2006. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009.
3. Rubin R., Strayer D.S., eds. Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine. 4th ed. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1283–5.
4. Nagler R.M., Laufer D. Tumors of the major and minor salivary glands: review of 25 years of experience. *Anticancer Res.* 1997; 17: 701–7.
5. Pinkston J.A., Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; 120: 834–40.
6. Davidson T.M. Clinical Manual of Otolaryngology. 3rd ed. University of California Medical School, San Diego, California, Copyright 2006 Regents University of California. Formerly published under the title Clinical Manual of Otolaryngology, McGraw-Hill Inc; 1992.
7. Salivary gland cancer overview. Learn about cancer from the American Cancer Society. 2012.
8. Azuma M., Kasai Y., Tamatani T. et al. Involvement of p53 mutation in the development of human salivary gland pleomorphic adenomas. *Cancer Lett.* 1992; 65(1): 61–71.
9. Streckfus C., Bigler L., Tucci M. et al. A preliminary study of CA15-3, c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, cathepsin-D, and p53 in saliva among women with breast carcinoma. *Cancer Invest.* 2000; 18(2): 101–9.
10. Corstjens PLAMMD. Point-of-care diagnostics for infectious diseases. In: Wong D.T., ed. Saliva diagnostics. Ames: Wiley-Blackwell; 2008: 243–54.
11. Farnaud S.J., Kosti O., Getting S.J. et al. Saliva: physiology and diagnostic potential in health and disease. *Scient. World J.* 2010; 10: 434–56.
12. Streckfus C., Bigler L. The use of soluble, salivary c-erbB-2 for the detection and post-operative follow-up of breast cancer in women: the results of a five-year translational research study. *Adv. Dent. Res.* 2005; 18(1): 17–24.
13. Malamud D., Niedbala R.S. Oral-based diagnostics. Boston Mass.: New York Academy of Sciences. Published by Blackwell Pub. on behalf of the New York Academy of Sciences; 2007.
14. Santos M.T., Batista R. et al. Salivary osmolality and hydration status in children with cerebral palsy. *J. Oral Pathol. Med.* 2011; 40(7): 582–6.
15. Kozlov S.V., Kochurova E.V. Biomarkers of the salivary fluid in the diagnostic of patients with cancer of the oral and maxillofacial area. In: X Russian scientific and practical conference “Education, science and practice in dentistry”. Moscow; 2013: 120 (in Russian).

Поступила 17.09.13