

Прогностические факторы и современные подходы к лечению злокачественных опухолей слюнных желез

О.В. Грибова¹, В.А. Новиков¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, Ж.А. Старцева¹

¹ НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

² ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск, Россия

Контакты: Грибова Ольга Вячеславовна – e-mail: gribova79@mail.ru

Prognostic factors and current approaches to the treatment of salivary glands malignancies

O.V. Gribova¹, V.A. Novikov¹, E.L. Choyazonov^{1,2}, Zh.A. Startseva¹

¹ SRI of Oncology, Tomsk National Research Medical Center RAS, Tomsk, Russia

² FSBEI Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia

Contacts: Olga Gribova – e-mail: gribova79@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2018.6.4.58–64

Злокачественные новообразования слюнных желез – редкий вид опухолей области головы и шеи, представляют собой довольно разнородную группу новообразований, сложных для изучения. Они имеют много общих характеристик, но также отличаются между собой в зависимости от локализации и гистологического типа. Так, пятилетняя выживаемость больных может варьироваться от 20% при карциноме из протоков слюнных желез до 100% при высокодифференцированном мукоэпидермоидном раке. В статье рассмотрены основные прогностические факторы и особенности течения опухолей слюнных желез различного генеза. Описаны современные подходы к лечению рака слюнных желез. Оперативное вмешательство с последующей лучевой терапией является стандартом в лечении первичных опухолей слюнных желез. Адронная лучевая терапия может быть вариантом лечения неоперабельных рецидивных опухолей. Продолжаются исследования и разработка новых схем химиотерапии и таргетных препаратов для лечения пациентов с местно-распространенным и метастатическим раком слюнных желез.

Ключевые слова: злокачественные опухоли слюнных желез, прогностические факторы, комбинированное лечение, лучевая терапия, химиотерапия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Не указан.

Для цитирования: Грибова О.В., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А. Прогностические факторы и современные подходы к лечению злокачественных опухолей слюнных желез. Голова и шея = Head and neck. Russian Journal. 2018;6(4):58–64.

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

ABSTRACT

Malignant neoplasms of the salivary glands is a rare type of head and neck tumors and a rather heterogeneous group of neoplasms that are difficult to study. They have many common characteristics, but also differ depending on localization and histological type. Thus, the 5-year overall survival of patients can vary from 20% for ductal carcinoma of the salivary glands to 100% for well differentiated mucoepidermoid cancer. The article describes the main prognostic factors and features for the salivary glands neoplasms of various origins, as well as the current approaches to the treatment of salivary gland carcinomas. Surgery followed by radiotherapy is a standard of care for primary salivary gland malignancies. Hadron radiation therapy may be a treatment option for inoperable recurrent tumors. Researches and development of the new chemotherapy regimens and targeted drugs use for the treatment of patients with locally advanced and metastatic salivary glands cancer are ongoing.

Key words: salivary gland malignancies, prognostic factors, combined treatment, radiation therapy, chemotherapy

The authors declare no conflict of interest.

Source of financing: not specified.

For citation: Gribova O.V., Novikov V.A., Choyazonov E.L., Startseva Zh.A. Prognostic factors and current approaches to the treatment of salivary glands malignancies. Head and neck = Head and neck. Russian Journal. 2018;6(4):58–64 (in Russian).

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

Злокачественные новообразования слюнных желез (СЖ) – сравнительно редкое заболевание (около 3–5% от всех опухолей области головы и шеи), представляют собой разнородную по гистологической структуре группу опухолей [1]. Необходимо отметить недостаточное количество рандомизированных и проспективных клинических исследований, касающихся данной локализации.

Уровень заболеваемости в мире варьируется от 0,05 до 4 на 100 тыс. населения. Среди причин возникновения опухолей СЖ выделяют воспалительные процессы, гормональные, генетические и алиментарные факторы, ионизирующее излучение, воздействие профессиональных вредностей [2].

Злокачественными опухолями поражаются большие СЖ (околоушные, подчелюстные и подъязычная) и малые СЖ. Среди больших СЖ наиболее часто поражаются околоушные, далее по частоте – подчелюстные и подъязычная СЖ. Полость рта, в частности твердое небо – наиболее частая локализация опухолей малых СЖ.

Новообразования малых СЖ являются злокачественными примерно в 50% случаев, однако частота может зависеть от локализации. Так, частота малигнизации опухолей в области твердого неба составляет 40–60%. Но если опухоль располагается в области дна полости рта, частота малигнизации возрастает до 90% [3, 4]. Опухоли подъязычной СЖ малигнизируются в 50–55% случаев, подчелюстных – в 45–50% случаев, околоушных СЖ – в 20–25% случаев [2].

Мукоэпидермоидный рак развивается в основном в больших СЖ, занимая первое место среди злокачественных новообразований околоушной СЖ и второе место среди злокачественных новообразований подчелюстной СЖ. Опухоль состоит из двух типов клеточных элементов – мукоидных и эпидермоидных, соотношение которых определяет степень дифференцировки опухоли. Уровень дифференцировки опухоли снижается с возрастанием эпидермоидных элементов. Высокодифференцированный мукоэпидермоидный рак, как правило, представлен ограниченной опухолью с четкой капсулой, в то время как низкодифференцированный вариант представляет собой опухоль больших размеров, без четкой капсулы, со склонностью к инфильтрирующему росту. Прогноз зависит от уровня дифференцировки. При низкодифференцированных новообразованиях течение заболевания гораздо агрессивнее, уровень регионарных метастазов достаточно высокий. Частота рецидивов достигает 20–25% [5].

Аденокистозный рак занимает первое место среди опухолей подчелюстных и малых СЖ. Характерными признаками данного типа опухоли являются способность к инвазивному росту, отсутствие капсулы опухоли, периневральное и периваскулярное распространение опухолевых клеток. Эти факторы определяют высокий уровень местных рецидивов. Регионарные метастазы встречаются в 5–10% случаев. Опухоль имеет склонность к отдаленному метастазированию (как правило, в легкие), которое встречается в 40–45% случаев. К основным факторам, ассоциированным с развитием локорегиональных и отдаленных метастазов при аденокистозном раке, относят степень дифференцировки, размер опухоли, локализацию, стадию по TNM, периневральную инвазию, неполную резекцию, а также дозу послеоперационной лучевой терапии менее 60 Гр [6]. Выделяют три основных морфологических типа опухоли: криброзный, солидный и смешанный. Преобладание в опухоли солидного эпителиального компонента, клеточная атипия и полиморфизм,

очаги некроза являются неблагоприятными морфологическими признаками [7].

Ацинозноклеточный рак – опухоль низкой степени злокачественности. Составляет примерно 1% от всех новообразований СЖ. Характеризуется медленным экспансивным ростом, однако может обладать инвазивным ростом с вовлечением прилежащих анатомических структур, и в этом случае риск рецидивов составляет 30–40%. Отдаленное метастазирование наблюдается в 6–8% случаев в легкие и кости. Рецидивы и метастазы могут развиваться спустя несколько лет после лечения [8, 9].

Рак в плеоморфной аденоме развивается примерно у 50% больных. Частота данного типа опухолей, по данным литературы, составляет 3–18% всех злокачественных новообразований СЖ. Течение агрессивное, с частым регионарным и отдаленным метастазированием [7, 10].

Первичный плоскоклеточный рак СЖ встречается редко (0,3–1,5%). В плане дифференциальной диагностики также должны быть отвергнуты такие диагнозы, как плоскоклеточный рак кожи и верхнего респираторного тракта с метастазами в СЖ. Заболевание характеризуется агрессивным течением с быстрым местным и регионарным распространением опухоли [7, 11].

Аденокарцинома СЖ (2–3%) – опухоль, происходящая из железистого эпителия. Частота местных рецидивов, по данным различных авторов, достигает 50%. Отличается агрессивным течением, тенденцией к отдаленному метастазированию [7].

Большое значение имеет изучение влияния прогностических факторов на течение и исход заболевания. Многочисленные публикации выделяют следующие факторы, влияющие на прогноз:

- локализация;
- гистология;
- степень злокачественности;
- распространенность первичного процесса;
- вовлечение в процесс лицевого нерва и лимфатических узлов, инвазия в подлежащие ткани, фиксация опухоли к коже [12–15].

Относительно благоприятный прогноз имеют опухоли, исходящие из больших СЖ, в особенности околоушной. Менее благоприятное течение имеют опухоли подчелюстных СЖ. Наиболее злокачественно ведут себя опухоли подъязычной и малых СЖ.

К опухолям, имеющим низкую степень злокачественности, относят высокодифференцированный мукоэпидермоидный и ацинозноклеточный рак, полиморфный рак низкой степени злокачественности. Пятилетняя выживаемость составляет 75–100% [8, 9, 16–18].

Опухолями, обладающими высокой степенью злокачественности из-за высокого процента возникновения рецидивов, а также лимфогенных и гематогенных метастазов, являются низкодифференцированный мукоэпидермоидный, аденокистозный, плоскоклеточный рак, злокачественная плеоморфная аденома, аденокарцинома, мелкоклеточная карцинома, рак из протоков СЖ. Пятилетняя выживаемость, по данным различных авторов, составляет от 20% при низкодифференцированном мукоэпидермоидном и раке из протоков СЖ до 70% при аденокистозном раке [9, 10, 16, 18–22].

N. Jegadeesh и соавт. [1] провели статистический анализ результатов лечения и влияния прогностических факторов на исход заболевания 112 больных опухолями больших СЖ. Всем пациентам на первом этапе было проведено хирургическое лечение. Адьювантная лучевая или химиотерапия проводилась при наличии факторов риска: положительные

края резекции, T3–T4 стадия, периневральная инвазия, низкая дифференцировка опухоли и/или вовлечение в процесс лимфоузлов. Однофакторный анализ показал, что более низкие показатели локального контроля были ассоциированы с глубоким залеганием опухоли в околоушной СЖ, мужским полом, вовлечением в процесс лимфоузлов и лицевого нерва, T3–T4 стадией, низкой дифференцировкой опухоли, экстракапсулярным распространением. Многофакторный анализ показал, что клинические признаки вовлечения лицевого нерва, возраст и размер опухоли являлись значимыми предикторами развития локальных рецидивов. Адьювантная лучевая терапия в свою очередь стирала статистически значимые различия в уровне локальных рецидивов между T3/4 и T1/2 опухолями, размерами опухоли (<2, 2–3, >3 см), позитивными и негативными краями резекции, но не уменьшала риска развития рецидива в случае вовлечения лицевого нерва. Общая 5-летняя выживаемость составила 76%: 94 и 50,6% для стадий I/II и III/IV соответственно.

Стандартом лечения опухолей СЖ является хирургическое лечение с последующей лучевой терапией. В отношении вопроса об эффективности фотонной терапии в комбинированном лечении злокачественных новообразований СЖ данные авторов расходятся. Так, С. J. Balatucki и соавт. [23] доказали важность лучевой терапии при лечении аденокистозного рака в отношении локального контроля, увеличения безметастатической и общей выживаемости. Авторы пришли к выводу, что комбинированное лечение увеличивает безрецидивную и общую выживаемость. Кроме того, авторы заключили, что селективное облучение непораженных метастазами лимфоузлов при локализации опухоли в области, богатой лимфатическими путями, может улучшить результаты лечения. В отличие от данных С. J. Balatucki, М. Meuyers и соавт. [24] показали обратные результаты. В группе больных, получивших адьювантный курс лучевой терапии, по данным авторов, не отмечалось увеличения выживаемости, при этом повысился риск смерти больных. Н. Kokemuller и соавт. [25] также не смогли подтвердить положительный эффект послеоперационной лучевой терапии в ретроспективных исследованиях.

Исследования других авторов, напротив, свидетельствуют о значительном вкладе послеоперационной фотонной лучевой терапии для улучшения показателей локального контроля и выживаемости пациентов. Так, С. Н. Terhaard и соавт. [26] провели на большом клиническом материале ретроспективное исследование с применением многофакторного анализа для выявления влияния различных прогностических факторов и методов лечения на такие показатели, как локальный и региональный контроль, а также выживаемость. Пяти- и десятилетний местный контроль составил соответственно 84 и 76% в группе хирургического лечения, 94 и 91% в группе комбинированной терапии. При этом исследователи, приняв во внимание такой фактор, как размер опухоли, не обнаружили достоверных различий между группами при T1 и T2. Лучевая терапия достоверно увеличивала локальный контроль при локализации опухоли в больших СЖ, в то время как при локализации в малых СЖ ротовой полости локальный контроль достоверно не улучшался. Послеоперационная лучевая терапия также давала значительный вклад в увеличение локального контроля при таких неблагоприятных факторах, как наличие опухоли по краю резекции или при циторедуктивных операциях, при распространении опухоли на костные структуры и наличии периневральной инвазии.

Хотя роль лучевой терапии в лечении больных раком СЖ никогда не оценивалась в рандомизированных исследованиях, послеоперационная лучевая терапия все шире использу-

ется у больных, имеющих такие неблагоприятные факторы, как низкая дифференцировка опухоли, размер опухоли больше 4 см, экстракапсулярное распространение, близкие или положительные края резекции, распространение на костные структуры и вовлечение в процесс лимфоузлов, а также периневральная инвазия [26–28].

Несмотря на небольшое число клинических случаев, исследования указывают на важную роль лучевой терапии в улучшении результатов лечения больных раком малых СЖ. Так, А. Yogozi и соавт. провели ретроспективный анализ лечения 31 пациента, которые получили лечение фотонами энергией 4–6 МэВ. Средняя суммарная очаговая доза составила 50 Гр за 16 фракций. Локальный контроль за 5-летний период составил 53% при проведении лучевой терапии в самостоятельном варианте и 69% – при комбинации лучевой терапии и хирургического лечения [29].

Q. Li и соавт. сообщают о том, что хотя оперативное лечение ведет к улучшению результатов лечения пациентов с локализацией опухоли в области твердого неба, лучевая терапия играет важную роль при низкодифференцированном варианте опухоли, вовлечении в процесс лимфоузлов, положительных и близких краях резекции и местнораспространенном первичном процессе [30].

В настоящее время благодаря новым протоколам лучевой терапии уровень локального контроля значительно вырос. По сравнению с конвенциональной эскалацией дозы лучевой терапии при использовании модулированной по интенсивности (IMRT – Intensity-Modulated Radiation Therapy), стереотаксической лучевой терапии улучшила результаты лечения даже при больших размерах первичной опухоли. Так, М. W. Munter и соавт. [31] в исследовании показали высокий уровень безрецидивной выживаемости при низком уровне побочных эффектов при использовании IMRT.

Как было указано выше, данные различных исследований показывают неоднозначные результаты применения стандартной лучевой терапии. Лучевую терапию фотонами или электронами используют для лечения более 50% онкологических больных.

Перспективным направлением является применение терапии тяжелыми ионами (hadron therapy), которые могут быть нейтральными (нейтроны) или заряженными (протоны, пи-мезоны, ионы гелия, аргона, углерода).

J. G. Douglas и соавт. [32] оценили результаты лечения с помощью нейтронной терапии 151 больного местнораспространенным рецидивным аденокистозным раком и заключили, что нейтронная терапия эффективна в лечении данной категории больных. Р. E. Huber и соавт. [33] показали, что нейтронная терапия повышает локальный контроль по сравнению с фотонным излучением, хотя в группе нейтронной терапии преобладали поздние лучевые повреждения 3–4-й степени. Авторы предложили использовать нейтронную терапию у больных неоперабельными опухолями, хотя различий в показателях общей выживаемости среди групп больных не было. Этот факт объяснили высоким уровнем отдаленных метастазов. В рандомизированном исследовании G. E. Lagatoge и соавт. [34] проводилось сравнение нейтронной и фотонной лучевой терапии в лечении больных неоперабельным и рецидивным раком СЖ. Уровень безрецидивной и общей выживаемости за 2 и 10 лет, а также уровень поздних лучевых повреждений были значимо выше в группе нейтронной терапии. D. E. Spratt и соавт. [35], основываясь на исследовании Lagatoge, показали

схожи результаты при использовании 3D-конформной лучевой терапии и IMRT лучевой терапии с низким уровнем поздних осложнений. Авторы заключили, что стандартная фотонная терапия может быть приемлемой альтернативой нейтронной терапии у больных нерезектабельными опухолями СЖ.

Терапия протонами используется тогда, когда пациенту не может быть проведено адекватное хирургическое лечение или опухоль прилежит к важным анатомическим образованиям (оптический нерв, спинной мозг и другие структуры центральной нервной системы), которые могут пострадать в результате стандартной лучевой терапии. Основное ограничение в использовании адронной терапии – высокая стоимость аппаратуры. Однако в последнее время затраты на оборудование снизились, и в связи с этим с 2002 г. число пролеченных пациентов значимо выросло. На данный момент, согласно данным международной организации по адронной терапии, 27 ускорителей для проведения протонной терапии функционирует в США, 20 – в Европе, 14 – в Японии и два в Китае. Еще 50 центров адронной терапии находятся на стадии строительства.

Схожими по физическим характеристикам являются пучки ионов углерода. Они отличаются от протонов более высокими показателями линейной передачи энергии и относительной биологической эффективности, благодаря чему этот вид лучевой терапии может быть более эффективным, чем фотонная или протонная терапия. В настоящее время в мире функционирует 11 аппаратов для терапии ионами углерода (ТИУ), 5 из которых расположены в Японии.

В ретроспективном исследовании М. Такаги и соавт. [36], сравнили клинические результаты и поздние осложнения у больных, которым проводилась протонная терапия или терапия ионами углерода. Достоверных различий не было получено ни в показателях выживаемости и локального контроля, ни в уровне поздней токсичности. В исследовании J.E. Mizoe и соавт. [37], в которое были включены 236 больных опухолями головы и шеи (включая 69 с аденокарциномой) была продемонстрирована схожая эффективность ТИУ по сравнению с нейтронной терапией, но при этом отсутствовали случаи поздней токсичности 3–4-й степеней. Ранее эти ученые [38] опубликовали данные о том, что уменьшение числа фракций во время ТИУ положительно влияет на клинический исход заболевания в отношении смертности и локального контроля. Анализируя публикации по применению адронной терапии, можно сделать заключение, что терапия тяжелыми ионами показывает лучшие результаты по сравнению со стандартной, а при ТИУ регистрируется низкий уровень осложнений по сравнению с нейтронной и фотонной терапией. Кроме того, ТИУ может быть также эффективным методом лечения рецидивов после ранее проведенной фотонной терапии [39].

Считается, что опухоли СЖ плохо отвечают на системное химиотерапевтическое воздействие. Однако ученые активно ведут поиск эффективных схем химиотерапии. Комбинированные схемы химиотерапии показывают несколько лучшие результаты по сравнению с монорежимами, хотя токсичность также возрастает. Поэтому сочетание двух и более препаратов должно применяться у пациентов с изначально хорошим соматическим статусом. Вопрос о второй линии химиотерапии у пациентов, ранее получавших стандартные схемы, остается открытым.

Химиотерапию при раке СЖ чаще назначают в случае низкой дифференцировки опухоли, при рецидивах и метастазах. Цисплатин в монорежиме или схемы с цисплатином – наиболее часто используемые режимы, которые демонстрируют неко-

торую активность в отношении рака СЖ, в т.ч. при мукоэпидермоидном раке. Во II фазе исследования цисплатина в дозе 100 мг/м² у одного из пяти больных была зарегистрирована полная регрессия [40]. В комбинации цисплатина и гемцитабина зафиксирована полная регрессия и 7 частичных ответов опухоли у 30 пациентов с различным гистотипом опухоли [41]. Фаза II исследования показала некоторую активность паклитаксела. У троих (21%) из 14 больных мукоэпидермоидным раком наблюдался частичный ответ опухоли [42].

Паклитаксел в режиме 200 мг/м² также продемонстрировал активность в отношении аденокарциномы: у 5 (29%) из 17 больных зафиксирована частичная регрессия [42]. При использовании комбинации цисплатина и винорельбина у больных аденокарциномами СЖ достигнут уровень частичной регрессии в 47% с медианой общей выживаемости 13,6 месяца [43]. У троих из пяти больных, получивших полихимиотерапию по схеме CAP (циклофосфамид, доксорубин, цисплатин), зафиксирован ответ опухоли: полная регрессия опухоли в двух случаях, частичный – у одного больного [44]. Комбинация CAP и 5-фторурацила демонстрирует ответ опухоли в 44% случаев (три частичных и один полный). Однако авторы отмечают высокий токсический эффект данной схемы [5]. Хотя сочетание гемцитабина и цисплатина демонстрирует слабую активность в отношении рака СЖ, при использовании данной схемы у больных аденокарциномой уровень ответа опухоли составил 37,5% (полная регрессия у одного и частичная у двух из 8 больных) [41].

Множество исследований посвящено лекарственной терапии метастатического и рецидивного аденокарцинома рака СЖ. Так, проводились исследования эффективности мохимиотерапии цисплатином в дозе 100 мг/м², митоксантроном 14 мг/м², эпирубицином 30 мг/м² и гемцитабином 1250 мг/м², винорельбином 30 мг/м², паклитакселом 200 мг/м². Среди этих препаратов активность в отношении аденокарцинома рака СЖ в виде частичных и полных регрессий показали цисплатин, эпирубицин и винорельбин, применяемые в монорежиме [42, 45–49].

Цисплатин в комбинации с доксорубицином показали ограниченную активность (ответ опухоли составил около 25%) [50]. Также применялись схемы с тремя (циклофосфамид, доксорубин, цисплатин) и четырьмя химиотерапевтическими препаратами (циклофосфамид, доксорубин, цисплатин, 5-фторурацил). Авторы последнего исследования докладывают о повышении токсичности данной схемы, увеличении частоты ответа опухоли до 42,8% без увеличения выживаемости [51].

В последнее десятилетие активно идет изучение таргетных препаратов для лечения больных опухолями СЖ, однако многие из них или не дают никаких положительных результатов или эффективность их довольно незначительна. Так, препараты из группы анти-EGFR (лапатиниб, гефитиниб, цетуксимаб и транстузумаб) не показали какого-либо результата при аденокарциноме рака [52–55]. Дазатиниб показал ответ на терапию в 2,5% случаев с эффектом стабилизации в 50% случаев [56]. Довитиниб, сорафениб и акситиниб также показали скромные результаты с уровнем ответа на терапию 4,5%, 11,0, 0% соответственно [57–59].

В лечении опухолей СЖ (не аденокарцинома рака) наибольшую активность проявили транстузумаб и сорафениб с долей ответа на терапию 22 и 10% соответственно [55].

Перспективным является использование антиандрогенной терапии у больных аденокарциномой СЖ. На основании нескольких исследований [60], в которых доказана эффективность антиандрогенной терапии в виде частичных

регрессий и стабилизации процесса, Европейская организация по изучению и лечению рака запустила рандомизированное исследование по определению безопасности и эффективности данного вида лечения по сравнению со стандартной химиотерапией у больных рецидивным и/или метастатическим раком СЖ.

Заключение

Разнородность опухолей СЖ по гистологическому строению, а также редкость данной патологии, делает эти опухоли сложными для изучения, поэтому значительного успеха в их лечении пока не достигнуто. Многие исследования затрагивают такой немаловажный вопрос, как влияние факторов прогноза на исход заболевания. При опухолях СЖ основными факторами, влияющими на прогноз, считаются локализация процесса, гистотип и степень злокачественности опухоли, распространенность первичного процесса. Опираясь на эти данные, необходимо индивидуально составлять план лечения пациентов, используя современные подходы. В последние десятилетия произошел значительный прогресс в развитии технологий лучевой терапии. Современная аппаратура позволяет подводить большие дозы без нанесения ущерба нормальным тканям, однако несмотря на это локального воздействия бывает недостаточно в связи с высоким уровнем отдаленного метастазирования. Хотя химиотерапия на данный момент не дает ощутимого вклада в увеличение выживаемости пациентов, активно ведется разработка таргетных и гормональных препаратов. Наилучший результат достигается при использовании мультидисциплинарного подхода с участием всех специалистов – хирургов, радиотерапевтов, химиотерапевтов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jegadeesh N., Liu Y., Prabhu R.S., et al. 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. PMID: 27888340.
- Guzzo M., Locati L.D., Prott F.J., et al. Major and minor salivary gland tumors. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2010;74(2):134–48. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.10.004. PMID: 19939701.
- Venkata V., Irulandy P. The frequency and distribution pattern of minor salivary gland tumors in a government dental teaching hospital, Chennai, India. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2011;111(1):e32–9. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.08.019. PMID: 21176809.
- Waldron C.A., el-Mofty S.K., Gnepp D.R. Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.* 1988;66:323–33. doi: 10.1016/0030-4220(88)90240-X. PMID: 2845326.
- Goode R.K., Auclair P.L., Ellis G.L. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathological analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer.* 1998;82(7):1217–24. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19980401)82:7<1217::AID-CNCR2>3.0.CO;2-C. PMID: 9529011.
- Min R., Siyi L., Wenjun Y., et al. Salivary gland adenoid cystic carcinoma with cervical lymph node metastasis: a preliminary study of 62 cases. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2012;41(8):952–7. doi: 10.1016/j.ijom.2012.04.023. PMID: 22647764.
- Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. М., 2013. 478 с.: ил. [Paches A.I. Head and neck tumors. Clinical guidelines. M., 2013. 478 pp.ill. (In Russ.)].
- Hickman R.E., Cawson R.A., Duffy S.W. The prognosis of specific types of salivary gland tumors. *Cancer.* 1984;54:1620–4.

- doi: 10.1002/1097-0142(19841015)54:8<1620::AID-CNCR2820540824>3.0.CO;2-I. PMID: 6089994.
- Witt R.L. Major salivary gland cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2004;13:113–27. doi: 10.1016/S1055-3207(03)00126-1. PMID: 15062365.
 - Lewis J.E., Olsen K.D., Sebo T.J. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. *Hum. Pathol.* 2001;32:596–604. doi: 10.1053/hupa.2001.25000. PMID: 11431714.
 - Panchbhai A.S. Primary squamous cell carcinoma of salivary gland: Report of a rare case. *J. Cancer Res. Ther.* 2015;11(3):664. doi: 10.4103/0973-1482.144358. PMID: 26458694.
 - Hoewald E., Yoo G.H., Adsay V., et al. Prognostic factors in major salivary gland cancer. *Laryngoscope.* 2001;111:1434–9. doi: 10.1097/00005537-200108000-00021. PMID: 11568581.
 - Bhattacharyya N., Fried M.P. Nodal metastasis in major salivary gland cancer: predictive factors and effects on survival. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002;128:904–8. doi: 10.1001/archotol.128.8.904. PMID: 12162768.
 - Frankenthaler R.A., Luna M.A., Lee S.S., et al. Prognostic variables in parotid gland cancer. *Arch. Otolaryngol-Head Neck Surg.* 1991;117:1251–6. doi: 10.1001/archotol.1991.01870230067009. PMID: 1747227.
 - Spiro R.H., Huvos A.G. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. *Am. J. Surg.* 1992;164:623–8. doi: 10.1016/S0002-9610(05)80721-4. PMID: 1334380.
 - Clode A.L., Fonseca I., Santos J.R., et al. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: a reappraisal of the influence of tumor differentiation on prognosis. *J. Surg. Oncol.* 1991;46(2):100–6. doi: 10.1002/jso.2930460207. PMID: 1992215.
 - Evans H.L., Luna M.A. Polymorphous low-grade adenocarcinoma: a study of 40 cases with long-term follow up and an evaluation of the importance of papillary areas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000;24(10):1319–28. PMID: 11023093.
 - Guzzo M., Andreola S., Sirizzotti G., et al. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: clinicopathologic review of 108 patients treated at the National Cancer Institute of Milan. *Ann. Surg. Oncol.* 2002;9(7):688–95. doi: 10.1007/BF02574486. PMID: 12167584.
 - Barnes L., Rao U., Krause J., et al. Salivary duct carcinoma. Part I. A clinicopathologic evaluation and DNA image analysis of 13 cases with review of the literature. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.* 1994;78(1):64–73. doi: 10.1016/0030-4220(94)90119-8. PMID: 8078666.
 - Guzzo M., Di Palma S., Grandi C., et al. Salivary duct carcinoma: clinical characteristics and treatment strategies. *Head Neck.* 1997;19(2):126–33. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199703)19:2<126::AID-HED7>3.0.CO;2-6. PMID: 9059870.
 - Hamper K., Lazar F., Dietel M., et al. Prognostic factors for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a retrospective evaluation of 96 cases. *J. Oral. Pathol. Med.* 1990;19(3):101–7. doi: 10.1111/j.1600-0714.1990.tb00806.x. PMID: 2160530.
 - Tortoledo M.E., Luna M.A., Batsakis J.G. Carcinomas ex pleomorphic adenoma and malignant mixed tumors. Histomorphologic indexes. *Arch. Otolaryngol.* 1984;110(3):172–6. doi:10.1001/archotol.1984.00800290036008. PMID: 6322732.
 - Balamucki C.J., Amdur R.J., Werning J.W., et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Am. J. Otolaryngol.* 2012;33(5):510–8. doi: 10.1016/j.amjoto.2011.11.006. PMID: 22226227.
 - Meyers M., Granger B., Herman P., et al. Head and neck adenoid cystic carcinoma: A prospective multicenter REFCOR study of 95 cases. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2016;133(1):13–7. doi: 10.1016/j.anorl.2016.08.008. PMID: 28340916
 - Kokemueller H., Eckardt A., Brachvogel P., et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck—a 20 years experience. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2004;33(1):25–31. doi: 10.1054/ijom.2003.0448. PMID: 14690656.
 - Terhaard C.H. Postoperative and primary radiotherapy for salivary gland carcinomas: indications, techniques, and results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.*

- Phys.* 2007;69(Suppl. 2):52–5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.079. PMID: 17848295.
27. 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. doi: 10.1001/archotol.1990.01870030054008. PMID: 2306346.
 28. Mercante G., Marchese C., Giannarelli D., et al. Oncological outcome and prognostic factors in malignant parotid tumours. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2014;42(1):59–65. doi: 10.1016/j.jcms.2013.02.003. PMID: 23541937.
 29. Yorozu A., Sykes A.J., Slevin N.J. Carcinoma of the hard palate treated with radiotherapy: a retrospective review of 31 cases. *Oral. Oncol.* 2001;37:493–7. doi: doi.org/10.1016/S1368-8375(00)00136-6. PMID: 11435175.
 30. Li Q., Zhang X.R., Liu X.K., et al. Long-term treatment outcome of minor salivary gland carcinoma of the hard palate. *Oral. Oncol.* 2012;48(5):456–62. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.12.005. PMID: 22248739.
 31. Munter M.W., Schulz-Ertner D., Hof H., et al. Inverse planned stereotactic intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of incompletely and completely resected adenoid cystic carcinomas of the head and neck: initial clinical results and toxicity of treatment. *Radiat. Oncol.* 2006;1:17. doi: 10.1186/1748-717X-1-17. PMID: 16756669.
 32. Douglas J.G., Laramore G.E., Austin-Seymour M., et al. Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck with neutron radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000;46:551–7. doi: 10.1016/S0360-3016(99)00445-9. PMID: 10701733.
 33. Huber P.E., Debus J., Latz D., et al. Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beams? *Radiother. Oncol.* 2001;59:161–7. doi: 10.1016/S0167-8140(00)00273-5. PMID: 11325445.
 34. Laramore G.E., Krall J.M., Griffin T.W., et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. *Radiation Therapy Oncology Group. Medical research council. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993;27:235–40. doi: 10.1016/0360-3016(93)90233-L. PMID: 8407397.
 35. Spratt D.E., Salgado L.R., Riaz N., et al. Results of photon radiotherapy for unresectable salivary gland tumors: is neutron radiotherapy's local control superior? *Radiol. Oncol.* 2014;48:56–61. doi: 10.2478/raon-2013-0046. PMID: 24587780.
 36. Takagi M., Demizu Y., Hashimoto N., et al. Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single-modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Radiother. Oncol.* 2014;113:364–70. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.031. PMID: 25467004.
 37. Mizoe J.E., Hasegawa A., Jingu K. Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother. Oncol.* 2012;103:32–7. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.013. PMID: 22321201.
 38. Mizoe J.E., Tsujii H., Kamada T., et al. Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;60:358–64. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.067. PMID: 15380567.
 39. Castello A., Olivari L., Lopci E. Adenoid cystic carcinoma: focus on heavy ion therapy and molecular imaging. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018;8(1):1–14. PMID: 29531857.
 40. Licitra L., Marchini S., Spinazzè S., et al. Cisplatin in advanced salivary gland carcinoma. A phase II study of 25 patients. *Cancer.* 1991;68(9):1874–7. doi: 10.1002/1097-0142(19911101)68:9<1874::AID-CNCR2820680904>3.0.CO;2-S. PMID: 1913539.
 41. Laurie S.A., Siu L.L., Winquist E., et al. A phase 2 study of platinum and gemcitabine in patients with advanced salivary gland cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *Cancer.* 2010;116(2):362–8. doi: 10.1002/encr.24745. PMID: 19924794.
 42. Gilbert J., Li Y., Pinto H.A., et al. Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E11934): a trial of Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck.* 2006;28(3):197–204. doi: 10.1002/hed.20327. PMID: 16470745.
 43. Airoidi M., Garzaro M., Pedani F., et al. Cisplatin+Vinorelbine Treatment of Recurrent or Metastatic Salivary Gland Malignancies (RMSGM): A Final Report on 60 Cases. *Am. J. Clin. Oncol.* 2017;40(1):86–90. doi: 10.1097/COC.000000000000112. PMID: 25089531.
 44. Alberts D.S., Manning M.R., Coulthard S.W., et al. Adriamycin/cisplatin/cyclophosphamide combination chemotherapy for advanced carcinoma of the parotid gland. *Cancer.* 1981;47(4):645–8. doi: 10.1002/1097-0142(19810215)47:4<645::AID-CNCR2820470404>3.0.CO;2-A. PMID: 7194729.
 45. Airoidi M., Pedani F., Succo G., et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer.* 2001;91(3):541–7. doi: 10.1002/1097-0142(20010201)91:3<541::AID-CNCR1032>3.0.CO;2-Y. PMID: 11169936.
 46. Schramm V.L., Srodes C., Myers E.N. Cisplatin therapy for adenoid cystic carcinoma. *Arch. Otolaryngol.* 1981;107(12):739–41. doi:10.1001/archotol.1981.00790480015004. PMID: 6274284.
 47. Vermorken J.B., Verweij J., de Mulder P.H., et al. Epirubicin in patients with advanced or recurrent adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a phase II study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann. Oncol.* 1993;4(9):785–8. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058665. PMID: 8280659.
 48. Verweij J., de Mulder P.H., de Graeff A., et al. Phase II study on mitoxantrone in adenoid cystic carcinomas of the head and neck. *EORTC Head Neck Cancer Cooperative Group. Ann. Oncol.* 1996;7(8):867–9. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010770. PMID: 8922205.
 49. Van Herpen C.M., Locati L.D., Buter J., et al. Phase II study on gemcitabine in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma of the head and neck (EORTC 24982). *Eur. J. Cancer.* 2008;44(17):2542–5. doi: 10.1016/j.ejca.2008.08.014. PMID: 18819792.
 50. Laurie S.A., Ho A.L., Fury M.G., et al. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet. Oncol.* 2011;12(8):815–24. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70245-X. PMID: 21147032.
 51. Dimery I.W., Legha S.S., Shirimian M., et al. Fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide, and cisplatin combination chemotherapy in advanced or recurrent salivary gland carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1990;8(6):1056–62. doi: 10.1200/JCO.1990.8.6.1056. PMID: 2112183.
 52. Agulnik M., Cohen E.W., Cohen R.B., et al. Phase II study of lapatinib in recurrent or metastatic epidermal growth factor receptor and/or erbB2 expressing adenoid cystic carcinoma and nonadenoid cystic carcinoma malignant tumors of the salivary glands. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(25):3978–84. doi: 10.1200/JCO.2007.11.8612. PMID: 17761983.
 53. Jakob J.A., Kies M.S., Glisson B.S., et al. Phase II study of gefitinib in patients with advanced salivary gland cancers. *Head Neck.* 2015;37(5):644–9. doi: 10.1002/hed.23647. PMID: 24585506.
 54. Locati L.D., Bossi P., Perrone F., et al. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: a phase II study. *Oral. Oncol.* 2009;45(4):574–8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.010. PMID: 18804410.
 55. Haddad R., Colevas A.D., Krane J.F., et al. Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. *Oral. Oncol.* 2003;39(7):724–7. doi: 10.1016/S1368-8375(03)00097-6. PMID: 12907212.
 56. Wong S.J., Karrison T., Hayes D.N., et al. Phase II trial of dasatinib for recurrent or metastatic c-KIT expressing adenoid cystic carcinoma and for nonadenoid cystic malignant salivary tumors. *Ann. Oncol.* 2016;27(2):318–23. doi: 10.1093/annonc/mdv537. PMID: 26598548.
 57. Keam B., Kim S.B., Shin S.H., et al. Phase 2 study of dovitinib in patients with metastatic or unresectable adenoid cystic carcinoma. *Cancer.* 2015;121(15):2612–7. doi: 10.1002/encr.29401. PMID: 25903089.

58. Thomson D.J., Silva P., Denton K., et al. Phase II trial of sorafenib in advanced salivary adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2015;37(2):182–7. doi: 10.1002/hed.23577. PMID: 24346857.
59. Ho A.L., Dunn L., Sherman E., et al. A phase II study of axitinib (AG-013736) in patients with incurable adenoid cystic carcinoma. *Ann. Oncol.* 2016;27(10):1902–8. doi: 10.1093/annonc/mdw287. PMID: 27566443.
60. Locati L.D., Perrone F., Cortelazzi B., et al. Clinical activity of androgen deprivation therapy in patients with metastatic/relapsed androgen receptor-positive salivary gland cancers. *Head Neck*. 2016;38(5):724–31. doi: 10.1002/hed.23940. PMID: 25522335.

Поступила 01.08.18

Принята в печать 20.11.18

Received 01.08.18

Accepted 20.11.18

Информация об авторах:

О.В. Грибова — к.м.н., ст. науч. сотр. отделения радиотерапии НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН России, Томск, Россия; e-mail: gribova79@mail.ru.

Н.В. Александрович — введущ. науч. сотр. отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН России, Томск, Россия.

Е.Л. Чойнзонов — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. отделением опухолей головы и шеи, директор Томского национального исследовательского медицинского центра РАН России, ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск, Россия.

Ж.А. Старцева — д.м.н., профессор, заведующий отделением радиотерапии НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН России, Томск, Россия.

About the authors:

O.V. Gribova — Ph.D., senior researcher of the Department of Radiotherapy, SRI of oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; e-mail: gribova79@mail.ru.

N.V. Alexandrovich — leading researcher of the department of head and neck tumors, SRI of oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

E.L. Choyzonov — MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the department of head and neck tumors, director of Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

Zh.A. Startseva — MD, PhD, professor, head of radiotherapy department of SRI of oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.