

# Анализ результатов лечения больных со злокачественными опухолями слюнных желез

В.Т. Вайрадян, А.М. Мудунов, В.Д. Ермилова, Р.И. Азизян, И.А. Задеренко, С.Б. Алиева, Е.Л. Дронова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Виолетта Тиграновна Вайрадян v\_violetta@list.ru

**Цель исследования** — улучшение результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями слюнных желез (ЗОСЖ).

**Материалы и методы.** Анализ 417 пациентов с ЗОСЖ, получавших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 1988 по 2014 г. Все исследуемые были разделены на 4 основные группы в зависимости от проводимого лечения: группа хирургического лечения — 27,3 % ( $n = 114$ ), комбинированного (операция и лучевая терапия (ЛТ)) — 54,0 % ( $n = 225$ ), комплексного (операция, ЛТ и химиотерапия) — 10,5 % ( $n = 44$ ), консервативного лечения (ЛТ и/или химиотерапия) — 8,2 % ( $n = 34$ ).

**Результаты.** Лучшая 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) отмечена при локализации опухолевого процесса в области малых слюнных желез (СЖ) слизистой оболочки (СО) полости рта ( $73,2 \pm 5,5$  %) и околоушной СЖ ( $62,3 \pm 3,3$  %), самая низкая — при опухолях подъязычной СЖ (0 %) (медиана не достигнута,  $p = 0,07$ ). В зависимости от морфологического варианта лучшая 5-летняя БРВ была отмечена в группах миеоэпителиальной карциномы и ацинарно-клеточной карциномы:  $81,3 \pm 9,8$  и  $79,1 \pm 8,4$  % соответственно (медиана не достигнута,  $p > 0,05$ ); худшая — при плоскоклеточном раке, карциноме слюнных протоков и аденокарциноме:  $45,7 \pm 15,5$ ;  $50,3 \pm 12,7$  и  $53,0 \pm 5,5$  % соответственно (медиана не достигнута). При низкодифференцированных опухолях ( $G_3$ ) 5-летняя БРВ самая низкая и составила  $32,7 \pm 4,1$  %, а при опухолях  $G_1$  —  $83,6 \pm 3,1$  % ( $p = 0,000001$ ). При  $G_3$  добавление ЛТ к операции значительно снижает частоту местного рецидивирования — с 51,4 % (самостоятельное хирургическое) до 33,8 % (комбинированное) ( $p = 0,08$ ). Отмечено достоверное снижение 5-летней БРВ с  $74,2 \pm 2,6$  % без неблагоприятных патоморфологических признаков до  $37,9 \pm 5,4$  % с их наличием ( $p = 0,000001$ ). Выполнение шейной лимфодиссекции абсолютно показано при локализации опухоли в области поднижнечелюстной СЖ, так как снижает частоту местного рецидивирования: 15,8 % против 25,9 % в группе без лимфодиссекции,  $p > 0,05$ . При других локализациях ЗОСЖ профилактическая лимфодиссекция не улучшает отдаленные результаты лечения. Проведение ЛТ в послеоперационном периоде достоверно улучшало отдаленные результаты лечения в сравнении с группой предоперационной ЛТ (частота местных рецидивов 29,5 и 9,7 % соответственно,  $p = 0,0002$ ). Применение химиотерапии оправдано в группе опухолей низкой степени дифференцировки ( $G_3$ ), так как значительно снижает частоту реализации отдаленных метастазов (17,6 и 9,1 % в группах комбинированного лечения и консервативной химиолучевой терапии соответственно,  $p > 0,05$ ).

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли слюнных желез, хирургическое лечение, лучевое лечение, химиолучевое лечение

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-42-52

## Analysis of the results of treatment of patients with malignant tumors of the salivary glands

V.T. Vayradyan, A.M. Mudunov, V.D. Ermilova, R.I. Azizyan, I.A. Zaderenko, S.B. Aliyeva, E.L. Dronova

**Objective:** improve results of the treatment of patients with malignant salivary gland neoplasm (MSGN).

**Materials and methods.** Analysis of 417 patients suffering from MSGN treated in the Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” from 1988 to 2014. All the subjects were divided into 4 main groups according to the treatment assigned: group of the surgical treatment — 27.3 % ( $n = 114$ ), group of the combined treatment (surgery and radiotherapy (RT)) — 54.0 % ( $n = 225$ ), group of the complex treatment (surgery, radiotherapy and chemotherapy) — 10.5 % ( $n = 44$ ), group of conservative treatment (radiotherapy and/or chemotherapy) — 8.2 % ( $n = 34$ ).

**Results.** Best 5-year disease-free survival (DFS) was observed in patients with localization of the tumor process in the minor salivary glands (MSG), mucosal tunic (MT) of mouth ( $73.2 \pm 5.5\%$ ) and parotid gland ( $62.3 \pm 3.3$  %), while the lowest survival rate was observed in tumors of sublingual salivary gland (0%) (median was not achieved,  $p = 0.07$ ). Depending on the morphological variants the best 5-year DFS was observed in groups of myoepithelial carcinoma, and acinar cell carcinoma:  $81.3 \pm 9.8$  and  $79.1 \pm 8.4$  %, respectively (median was not reached,  $p > 0.05$ ); the worst survival rate was observed in patients with squamous cell carcinoma, carcinoma of the salivary ducts and adenocarcinoma:  $45.7 \pm 15.5$ ;  $50.3 \pm 12.7$  and  $53.0 \pm 5.5$  %, respectively (median was not reached). In poorly differentiated tumors ( $G_3$ ) 5-year DFS was lowest and was equal to  $32.7 \pm 4.1$  %, while in  $G_1$  tumors —  $83.6 \pm 3.1$  % ( $p = 0.000001$ ). In  $G_3$  tumors addition of radiotherapy to the surgery significantly reduces the incidence of local recurrence — from 51.4 % (surgical treatment alone) down to 33.8 % (combined treatment) ( $p = 0.08$ ). There was a significant decrease in 5-year disease-free survival rate from  $74.2 \pm 2.6$  % without any adverse pathological signs down to  $37.9 \pm 5.4\%$  in the presence of these signs ( $p = 0.000001$ ). Cervical lymph node dissection is absolutely indicated

for tumor localization in submandibular salivary gland, as it reduces an incidence of local recurrence: 15.8 % versus 25.9 % in the group without lymph node dissection,  $p > 0.05$ . In case of other MSGN localizations, prophylactic lymphadenectomy does not improve long-term outcomes. Radiotherapy in the post-op period significantly improves long-term results of treatment in comparison with a group of preoperative radiotherapy (local recurrence rates are 29.5 and 9.7 %, respectively,  $p = 0.0002$ ). The use of chemotherapy can be justified in case of neoplasms with poor differentiation ( $G_3$ ) since this significantly reduces an incidence of distant metastases (17.6 and 9.1 % in groups of the combined treatment and in the group of conservative chemoradiotherapy respectively,  $p > 0.05$ ).

**Key words:** malignant salivary gland neoplasms, surgery, radiotherapy, chemoradiotherapy

Среди опухолей головы и шеи на долю опухолей слюнных желез (СЖ) приходится 7 % заболеваний данной локализации, до 46 % из них представлены злокачественными новообразованиями [7].

На сегодняшний момент стандарты лечения (NCCN 2.2013) злокачественных опухолей слюнных желез (ЗОСЖ) включают хирургическое лечение на I-м этапе с последующей лучевой терапией (ЛТ) или с конкурентной химиолучевой терапией. Если хирургическое удаление невозможно, ЛТ проводится в самостоятельном режиме. Показаниями к послеоперационной ЛТ являются: наличие периневральной, периваскулярной инвазии, распространение опухоли за пределы капсулы (неблагоприятные патоморфологические характеристики); при аденокистозном раке, при умеренно- и низкодифференцированных злокачественных опухолях, при размере опухоли T3–4, при метастазах в лимфатических узлах [13].

Наличие неблагоприятных патоморфологических характеристик снижает 5-летнюю выживаемость с 95 до 35 %, а также повышает риск метастазирования — как регионарного, так и отдаленного [3, 12, 13]. Клиническая стадия, гистологический вариант ЗОСЖ, степень дифференцировки, наличие благоприятных/неблагоприятных патоморфологических характеристик злокачественных опухолей определяют прогноз и дают возможность определить тактику лечения.

ЗОСЖ являются малочувствительными к ЛТ или вовсе радиорезистентными [1, 11–13]. Однако, по данным исследования Университета Флориды, выявлено значительное улучшение отдаленных результатов при аденокистозном раке (T4N0M0) в группе комбинированной терапии по сравнению с группой хирургического лечения в самостоятельном варианте в виде уменьшения частоты развития местных рецидивов и отдаленных метастазов (частота безрецидивного контроля) — 81 и 66 % соответственно [2, 6]. Однако, по заключению Американской национальной базы данных по раку, 5-летняя выживаемость у пациентов с ацинозно-клеточной карциномой после хирургического лечения составила 96,8 %, после комбинированного лечения — 88,2 % [10]. Данные неоднозначны, так как в группу комбинированного лечения были включены пациенты с более агрессивными вариантами опухолей. По данным Armstrong J.G. и соавт., при зло-

качественных опухолях низкой степени дифференцировки, соответствующих клинической стадии III–IV, безрецидивные отдаленные результаты выше в группе комбинированной терапии (51,3 %) по сравнению с группой хирургического лечения в самостоятельном варианте (16,8 %) [3].

Степень выраженности ответа опухоли на ЛТ, по мнению E.Z. Eneroth, C.M. Jacobson, T.A. Белоус и др., зависит от гистологического варианта ЗОСЖ. Указанные авторы расценивают мукоэпидермоидную карциному как средне- или низкорadiочувствительную, а ацинозно-клеточную карциному — как более чувствительную к ЛТ, так как серозные клетки ацинусов наиболее радиочувствительные из всех клеточных компонентов СЖ [1, 9]. По мнению O. Hoshino, аденокистозный рак является радиочувствительным за счет преобладания миоэпителиальных клеток. В то же время базально-клеточная карцинома, для гистогенеза которой также важна роль миоэпителия, оказалась радиорезистентной [4]. Карцинома слюнных протоков — низкочувствительная к ЛТ. По мнению A.E. Pinto и соавт., разная реакция на облучение ЗОСЖ даже одной группы клеток, вероятнее всего, свидетельствует о разной степени дифференцировки [14]. В исследовании T.A. Белоус в группе низкодифференцированных мукоэпидермоидных карцином ответ опухоли на ЛТ был отмечен у 85,8 % (6 из 7) больных, при умеренно-дифференцированных — у 40 % (4 из 10), в группе высокодифференцированных опухолей ни у одного из 10 пациентов не отмечено микроскопических признаков действия ЛТ. Малое количество наблюдений не позволяет высказать по этому поводу определенные суждения [1]. A.G. Renehan, E.N. Gleave отмечают, что главным прогностическим фактором, влияющим на общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) и чувствительность к ЛТ, является степень дифференцировки злокачественной опухоли [8, 15].

Применение селективной шейной лимфодиссекции, по мнению J.P. Shah, R.M. Byers, H.T. Hoffman, при злокачественных опухолях околоушной СЖ считается необоснованным, так как не проявившиеся (субклинические) метастазы будут подавлены при помощи адекватной послеоперационной ЛТ с тем же результатом, что и при помощи селективной шейной лимфо-

диссекции [4, 16]. Однако, по мнению J.G. Armstrong и др., супраомохиоидальная шейная лимфодиссекция эффективна при высокозлокачественных формах рака СЖ, при первичных опухолях > 4 см в диаметре независимо от степени злокачественности [3]. При злокачественных опухолях подчелюстной СЖ стадии T1–T2 без экстрапаренхимального распространения рекомендуется удаление подчелюстной СЖ и выполнение модифицированной шейной лимфодиссекции уровней I, II, III (супраомохиоидальная шейная лимфодиссекция) [16].

Ввиду редкости ЗОСЖ, разнообразия гистологических вариантов, распространенности и локализации трудно выделить идентичную группу для сравнения чувствительности каждого гистологического варианта ЗОСЖ к ЛТ, химиотерапии (ХТ) с идентичной стадией, степенью дифференцировки и патоморфологическими характеристиками. На базе Национального института рака (США) создан комитет, ориентированный на решение совместных задач и объединение базы данных пациентов с ЗОСЖ различных онкологических учреждений (<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/finding>).

### Материалы и методы

Клинический материал составили 417 пациентов с ЗОСЖ, наблюдавшихся и получавших лечение в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина (РОНЦ им. Н.Н. Блохина) с декабря 1988 по декабрь 2014 г. Частота возникновения ЗОСЖ в зависимости от локализации представлена на рис. 1. Так, злокачественные опухоли чаще локализовались в околоушной СЖ, поднижнечелюстной СЖ и в малых СЖ слизистой оболочки твердого неба: 58,3; 17,5 и 11,3 % соответственно.



Рис. 1. Распределение пациентов по локализации злокачественных опухолей слюнных желез

Наиболее часто встречаемым гистологическим вариантом ЗОСЖ является аденокистозный рак — 29 % ( $n = 121$ ), 2-е место по частоте занимает аденокарцинома — 23 % ( $n = 96$ ), чуть меньше случаев мукоэпидермоидной карциномы — 19 % ( $n = 77$ ), на 4-м месте — рак в плеоморфной аденоме — 7,4 % ( $n = 31$ ) (рис. 2).



Рис. 2. Распределение пациентов по морфологическому варианту опухоли

Для околоушной СЖ самым частым гистологическим вариантом опухоли явилась аденокарцинома — 24,3 % ( $n = 59$ ), для поднижнечелюстной СЖ — аденокистозный рак — 37 % ( $n = 27$ ), злокачественные опухоли подъязычной СЖ были представлены 3 морфологическими вариантами: аденокистозным раком (33,3 %), аденокарциномой (33,3 %) и плоскоклеточным раком (33,3 %). Для малых СЖ самым частым гистологическим вариантом является аденокистозный рак (43,4 %,  $n = 43$ ).

В большинстве случаев больные были с первичными ЗОСЖ (лечение больным ранее не проводилось) — 63,8 % ( $n = 266$ ) и с меньшей частотой с рецидивными опухолями — 36,2 % ( $n = 151$ ) (лечение первичной опухоли проводилось в других лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) и продолжено в РОНЦ им. Н.Н. Блохина по поводу рецидива).

Все исследуемые были разделены на 4 основные группы в зависимости от проводимого лечения: группа хирургического лечения — 27,3 % ( $n = 114$ ), комбинированного (операция и ЛТ) — 54,0 % ( $n = 225$ ), комплексного (операция, ЛТ и ХТ) — 10,5 % ( $n = 44$ ), консервативного (ЛТ и/или ХТ) — 8,2 % ( $n = 34$ ).

В 2 группах исследования в составе лечения была назначена паллиативная ХТ: пациентам группы комплексного лечения ( $n = 44$ ) — индукционная ХТ перед ЛТ с последующим хирургическим лечением (75,0 %,  $n = 33$ ) и с первоначальным хирургическим лечением и с последующей химиолучевой терапией (25 %,  $n = 11$ ). В группе консервативного лечения ( $n = 34$ ) паллиативная ХТ проведена в 68,0 % случаев ( $n = 17$ ) и ХТ в самостоятельном варианте — в 32,0 % ( $n = 8$ ). ХТ проводилась по схемам CAP, TPF, PF.

Наблюдение за больными после лечения в течение 1 года после операции проводилось 1 раз в 3 мес, затем 1 раз в 6 мес, начиная с 5-го года после операции — 1 раз в год.

### Результаты

Для ЗОСЖ 5- и 10-летняя БРВ составила  $62,3 \pm 2,5$  и  $55,6 \pm 2,8$  % соответственно; 5- и 10-летняя ОВ —  $70,5 \pm 2,4$  и  $58,9 \pm 2,8$  % соответственно.



Отдаленные результаты в зависимости от возраста достоверно не различались,  $p > 0,05$ . При анализе отдаленных результатов не отмечено достоверного различия между злокачественными опухолями больших и малых СЖ,  $p > 0,05$ . Однако больше случаев местного рецидивирования отмечено в группе больших СЖ — 27,9 % ( $n = 89$ ) по сравнению с группой малых СЖ — 19,2 % ( $n = 19$ ). Различия недостоверны,  $p > 0,05$ .

Лучшие показатели 5- и 10-летней БРВ отмечены в группе злокачественных опухолей полости рта —  $73,2 \pm 5,5$  и  $63,8 \pm 7,1$  %. Медиана не достигнута. Чуть худшие показатели отмечены при локализации в околоушной СЖ —  $62,3 \pm 3,3$  и  $54,6 \pm 3,7$  % соответственно. Медиана не достигнута. Отмечена тенденция к достоверности,  $p = 0,07$ . Худшие показатели БРВ отмечены в группе злокачественных опухолей подъязычной СЖ, в которой не достигнута 5-летняя БРВ. Отмечена тенденция к достоверности по сравнению с группой полости рта,  $p = 0,07$ . Различия между группами околоушной СЖ и поднижнечелюстной СЖ незначительны. Так, 5- и 10-летняя ОВ в группе околоушной СЖ незначительно выше —  $69,1 \pm 3,3$  и  $64,4 \pm 3,5$  %, чем в группе поднижнечелюстной СЖ —  $62,5 \pm 6,5$  и  $53,6 \pm 8,1$  % соответственно (медианы не достигнуты,  $p = 0,34$ ) (рис. 3).

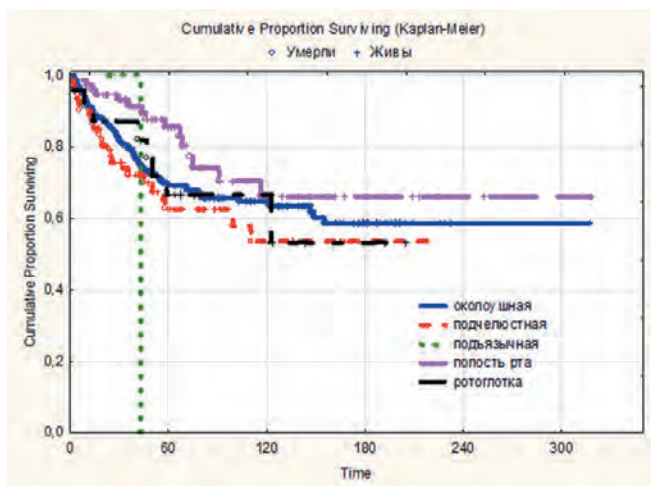


Рис. 3. График общей выживаемости в зависимости от локализации опухоли

Столь высокие показатели прогрессирования при локализации злокачественных опухолей в подъязычной СЖ связаны с тем, что размеры подъязычной железы небольшие и рано происходит распространение опухоли за пределы капсулы железы в соседние ткани.

Проведен анализ частоты лимфогенного и гематогенного метастазирования ЗОСЖ, также прослежена частота рецидивов при каждом гистологическом варианте злокачественной опухоли. Так, лучшая 5- и 10-летняя ОВ отмечена при ацинозно-клеточной карциноме —

$94,4 \pm 5,4$  и  $94,4 \pm 5,4$  %, миоэпителиальной карциноме —  $81,3 \pm 9,8$  и  $71,1 \pm 12,8$  %. Медиана не достигнута. Худшие показатели отмечены при плоскоклеточном раке. Так, 5-летняя ОВ (10-летняя ОВ не достигнута) составила  $48,1 \pm 21,7$  % (медиана 36,8 мес), при карциноме слюнных протоков —  $55,3 \pm 12,7$  % (медиана не достигнута). При высокой частоте отдаленного метастазирования при миоэпителиальной карциноме (12,5 %) ОВ при данном гистологическом варианте высокая —  $81,3 \pm 9,8$  и  $71,1 \pm 12,8$  % (медиана не достигнута) (рис. 4).

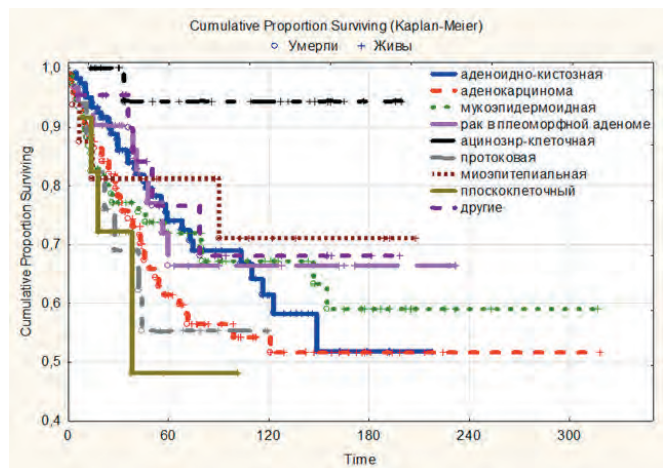


Рис. 4. График общей выживаемости в зависимости от морфологии опухоли

При анализе отдаленных результатов в зависимости от размера опухоли (T) достоверно лучшие результаты представлены в группе T1: 5- и 10-летняя ОВ составила  $91,8 \pm 3,2$  и  $85,9 \pm 5,1$  %, и самые низкие показатели для группы T4:  $52,6 \pm 5,3$  и  $42,7 \pm 5,9$  % соответственно,  $p = 0,000001$ . Отмечено достоверное различие групп, аналогичное таковому для БРВ (рис. 5).

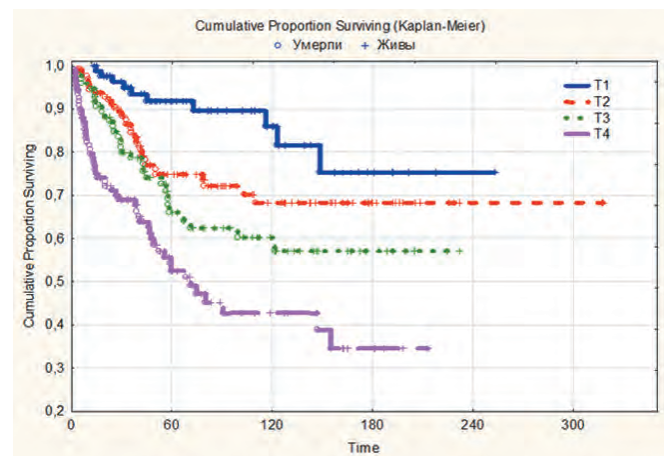


Рис. 5. График общей выживаемости в зависимости от размера опухоли (T)

При анализе отдаленных результатов в зависимости от регионарных метастазов показатели ОВ, как и показатели БРВ, выше в группе при N0 по сравнению с группами с наличием регионарных метастазов (N1 и N2–3),  $p = 0,004$  и  $p = 0,000001$ . Так, худшая 5- и 10-летняя ОВ отмечена при N2–3:  $44,3 \pm 6,8$  и  $38,6 \pm 7,0$  % (медиана составила 49,5 мес) против  $78,9 \pm 2,7$  и  $70,9 \pm 3,3$  % при N0 (медиана не достигнута),  $p = 0,000001$ . Достоверного различия между группами N1 и N2–3 не отмечено,  $p = 0,158$ . Пяти- и 10-летняя ОВ при N1 составила  $56,2 \pm 7,6$  и  $53,4 \pm 7,7$  % соответственно.

Достоверно лучшие результаты отмечены в группе с отсутствием отдаленных метастазов (M0),  $p < 0,05$ . Так, 5- и 10-летняя БРВ для группы M0 составила  $64,8 \pm 2,5$  и  $57,7 \pm 2,9$  %, для группы M1 15-летняя выживаемость —  $34,6 \pm 8,8$  % (медиана 10,4 мес). Различия достоверны,  $p = 0,0006$ .

В зависимости от степени дифференцировки худшая ОВ и БРВ отмечена в группе низкой степени дифференцировки ( $G_3$ ), лучшая — при высокодифференцированных опухолях. Так, 5- и 10-летняя БРВ составила при  $G_3$   $32,7 \pm 4,1$  и  $23,9 \pm 4,0$  % (медиана 20,6 мес), при высокой степени дифференцировки ( $G_1$ ) —  $83,6 \pm 3,1$  и  $76,3 \pm 4,2$  % (медиана не достигнута). Различия достоверны,  $p = 0,000001$ . Не отмечено достоверного различия ОВ и БРВ в группах  $G_1$  и  $G_2$ , однако показатели также лучше в группе высокодифференцированных злокачественных опухолей по сравнению с умеренно-дифференцированными. При анализе ОВ более наглядно демонстрируется меньшее различие групп высокодифференцированных и умеренно-дифференцированных опухолей. Так, 5- и 10-летняя ОВ составила для группы  $G_1$   $89,8 \pm 2,7$  и  $83,8 \pm 3,9$  %, для группы  $G_2$  —  $83,6 \pm 4,2$  и  $81,4 \pm 4,6$  % соответственно. Однако различия статистически недостоверны,  $p = 0,19$  (рис. 6).

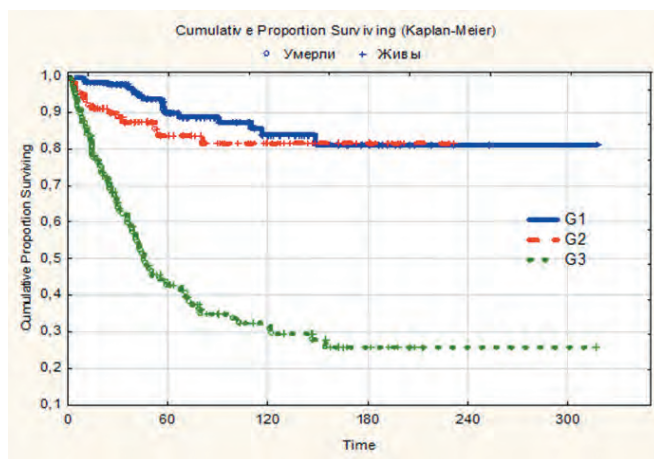


Рис. 6. График общей выживаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли

При анализе отдаленных результатов в группе с благоприятными/неблагоприятными патоморфологическими характеристиками лучшая 5- и 10-летняя БРВ отмечена в группе с благоприятными патоморфологическими характеристиками —  $74,2 \pm 2,6$  и  $67,8 \pm 3,1$  % (медиана не достигнута). Значительно худшие результаты при злокачественных опухолях с неблагоприятными патоморфологическими характеристиками:  $37,9 \pm 5,4$  и  $27,7 \pm 5,6$  % (медиана составила 29,7 мес). Различия достоверны,  $p = 0,000001$  (рис. 7).

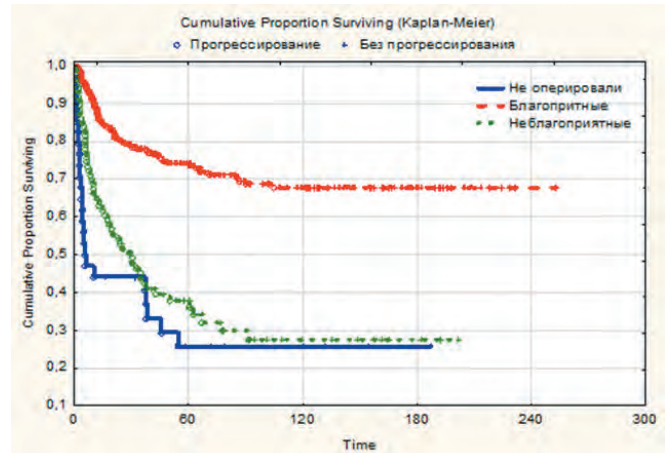


Рис. 7. График выживаемости без признаков прогрессирования в зависимости от патоморфологических характеристик опухоли

Анализ отдаленных результатов в зависимости от места лечения первичной опухоли (первичные/рецидивные больные) показал, что достоверно лучшие показатели выживаемости отмечены в группе первичных больных по сравнению с группой рецидивных,  $p = 0,00018$ . Так, 5- и 10-летняя БРВ в группе первичных больных составила  $69,8 \pm 2,9$  и  $62,2 \pm 3,5$  % (медиана не достигнута), в группе рецидивных больных — соответственно  $49,1 \pm 4,4$  и  $43,8 \pm 4,7$  % (медиана 45,4 мес) (рис. 8).

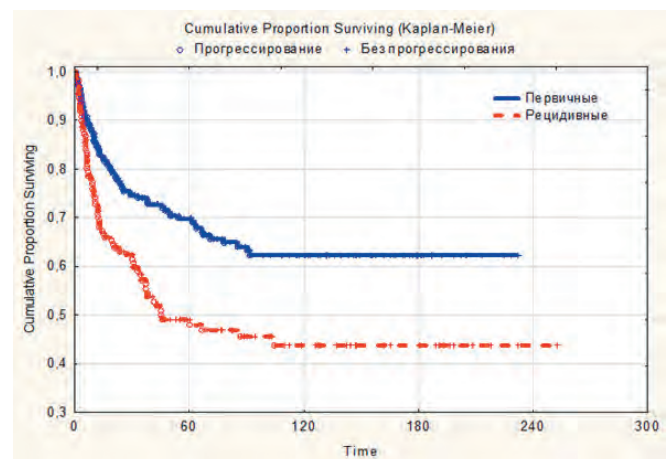


Рис. 8. График выживаемости без признаков прогрессирования в зависимости от места лечения первичной опухоли



Оценивая результаты клинко-морфологического анализа, отметим достоверное влияние размера опухоли, наличия регионарных и отдаленных метастазов, степени дифференцировки, наличия или отсутствия неблагоприятных патоморфологических характеристик, места лечения первичной опухоли (рецидивные/первичные больные), гистологического варианта опухоли на отдаленные результаты и выживаемость, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения. Рациональный анализ у каждого пациента всех клинко-морфологических характеристик и сочетание современных методов лечения позволят повысить выживаемость пациентов с ЗОСЖ.

При анализе чувствительности ЗОСЖ к ЛТ получены данные, согласно которым ЗОСЖ являются малочувствительными к ЛТ — полная регрессия опухоли и полный лечебный патоморфоз (I степень) отмечены лишь в 8,1 % случаев. Полный лечебный патоморфоз опухоли на ЛТ (IV степень) в большинстве случаев встречался при раке в плеоморфной аденоме — 20,0 %, в 10,3 % — при аденокарциноме, чуть меньше при аденокистозном раке — 9,1 %, и реже всего при мукоэпидермоидной карциноме — 5,3 %. Полностью радиорезистентной оказалась карцинома слюнных протоков.

Полный лечебный патоморфоз (IV степень) отмечается чаще в зоне первичного очага при низкодифференцированных опухолях ( $G_3$ ) — 14,2 %, однако отдаленные результаты значительно хуже в группе опухолей с низкой степенью дифференцировки (за счет увеличения частоты рецидивов регионарных метастазов — до 22,5 % и отдаленного метастазирования — до 18,4 %).

Эффективность ЛТ выше при опухолях меньших размеров. Так, полный лечебный патоморфоз чаще наблюдался при опухолях малого размера, соответствующего клинической стадии I, — 16,7 % случаев ( $n = 2$ ), и реже при IV стадии — 6,5 % случаев ( $n = 2$ ).

Отдаленные результаты лечения достоверно значительно улучшаются в группе полного лечебного патоморфоза. ОВ и БРВ в группе 0–III степени лечебного патоморфоза составила  $60,1 \pm 5,1$  и  $50,4 \pm 5,7$  %, а в группе IV степени лечебного патоморфоза —  $87,5 \pm 11,69$  и  $87,5 \pm 11,69$  % (медиана не достигнута,  $p = 0,04$ ).

Проведен анализ отдаленных результатов в группе комбинированного лечения ( $n = 225$ ) в зависимости от тактики проведения ЛТ (пред- или послеоперационной).

Группу больных, которым проведена предоперационная ЛТ, составили 49,8 % исследуемых ( $n = 112$ ), в 50,2 % случаев ( $n = 113$ ) проведена послеоперационная ЛТ.

При анализе ОВ и БРВ в группе с послеоперационной ЛТ показатели достоверно выше по сравнению с группой с предоперационной ЛТ. Так, 5- и 10-летняя

БРВ для группы с послеоперационной ЛТ составила  $80,6 \pm 4,0$  и  $76,1 \pm 4,9$  % (медиана не достигнута) против  $60,1 \pm 4,8$  и  $50,1 \pm 5,1$  % (медиана не достигнута) для группы с предоперационной ЛТ. Различия статистически достоверны,  $p = 0,002$ . Пяти- и 10-летняя ОВ для группы с послеоперационной ЛТ достоверно выше и составила  $88,7 \pm 3,7$  и  $82,3 \pm 4,9$  % (медиана не достигнута) против  $65,8 \pm 4,7$  и  $56,8 \pm 5,2$  % (медиана не достигнута) для группы с предоперационной ЛТ,  $p = 0,0001$  (рис. 9).

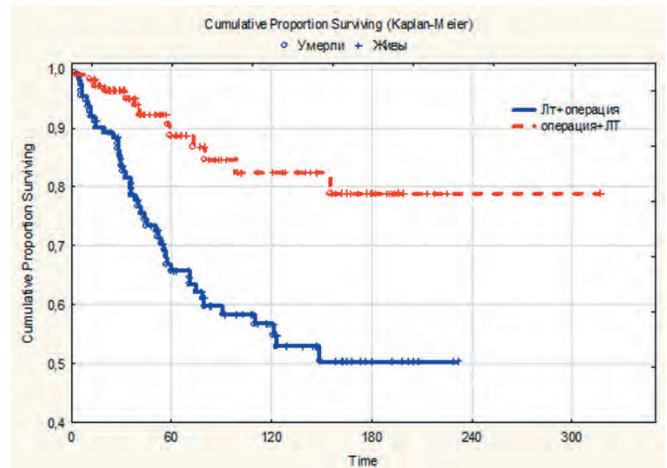


Рис. 9. График общей выживаемости в зависимости от этапа лучевой терапии

Таким образом, ухудшение отдаленных результатов в группе комбинированного лечения происходило за счет снижения радикальности хирургического вмешательства после предоперационной ЛТ, что, в свою очередь, было вызвано затруднением дифференцировки истинных границ опухоли и наложением перифокальных воспалительных реакций.

Проведен сравнительный анализ клинического ответа опухоли (регрессии опухоли) на лучевое и химиолучевое лечение. Полная регрессия опухоли отмечена достоверно чаще в группе ЛТ по сравнению с группой химиолучевого лечения — 16,7 % ( $n = 20$ ) против 5,1 % ( $n = 3$ ),  $p = 0,02$ . Проведен анализ отдаленных результатов в группах предоперационной ЛТ и химиолучевой терапии. Так, большая частота местных рецидивов отмечена в группе химиолучевой терапии — 44,1 % против 31,7 % в группе ЛТ. Отмечается тенденция к достоверности,  $p = 0,07$ . Незначительно выше частота регионарных и отдаленных метастазов в группе ЛТ — 10,0 и 9,2 % против 6,8 и 13,6 % соответственно. Различия статистически недостоверны,  $p > 0,05$ .

Таким образом, дополнительное к ЛТ назначение ХТ не увеличивает чувствительность опухоли к проводимому лечению. При анализе группы с низкодифференцированными злокачественными опухолями регионарные и отдаленные метастазы после лечения

в большинстве случаев отмечены в группе комбинированного лечения — соответственно 19,1 и 17,6 % и меньше случаев в группе консервативного лечения (с использованием ХТ) — 4,5 и 9,1 % соответственно. Различия недостоверны,  $p > 0,05$ . Следовательно, при наличии регионарных и отдаленных метастазов при низкой степени дифференцировки лечение должно быть не только местное, но и включать в план лечения ХТ.

При анализе влияния профилактической лимфодиссекции на отдаленные результаты проведено сравнение группы больных с профилактической лимфодиссекцией (N-) с группой, в которой лимфодиссекция не проводилась (N-). Достоверного различия не получено: регионарные метастазы отмечены в 2,2 % против 3,3 % случаев, отдаленные метастазы — в 6,5 % против 6,7 % соответственно,  $p < 0,05$ . Различия недостоверны,  $p < 0,05$ . Частота регионарных метастазов при злокачественных опухолях поднижнечелюстной СЖ при профилактической лимфодиссекции ( $n = 19$ ) меньше и составила 15,8 % ( $n = 3$ ) против 25,9 % ( $n = 7$ ) для группы без выполнения лимфодиссекции ( $n = 27$ ). Однако различия недостоверны,  $p > 0,05$ .

Таким образом, профилактическая лимфодиссекция (при N0) достоверно не снижает частоту реализации регионарных метастазов по сравнению с группой, в которой профилактическая лимфодиссекция не выполнялась, и не снижает частоту повторных рецидивов при агрессивных гистологических вариантах ЗОСЖ. Однако при размере опухоли T3–T4 и при злокачественных опухолях поднижнечелюстной СЖ отдаленные результаты лучше в группе с профилактической лимфодиссекцией, при этом различия статистически недостоверны,  $p > 0,05$ .

### Обсуждение

При анализе отдаленных результатов в зависимости от лечения (самостоятельное хирургическое лечение, комбинированное, комплексное и консервативное) лучшая 5- и 10-летняя БРВ отмечена в группе хирургического лечения —  $63,7 \pm 4,7$  и  $56,7 \pm 5,7$  % (медиана не достигнута). Худшая 5- и 10-летняя БРВ отмечена в группе консервативного лечения —  $25,7 \pm 8,0$  и  $25,7 \pm 8,0$  % (медиана 6,1 мес). Отмечается достоверное отличие по сравнению с другими группами,  $p < 0,05$ . В группе комбинированного лечения 5- и 10-летняя выживаемость выше по сравнению с группой хирургического лечения —  $69,6 \pm 3,3$  и  $61,6 \pm 3,8$  % (медиана не достигнута), однако нет достоверного отличия по сравнению с группой хирургического лечения,  $p < 0,05$ . Отмечается достоверное различие между группами комбинированного и комплексного лечения, где 5- и 10-летняя БРВ в группе комплексного лечения достоверно меньше и составила  $51,3 \pm 8,2$  и  $46,2 \pm 8,8$  % (медиана 47,9 мес),  $p < 0,05$  (рис. 10).

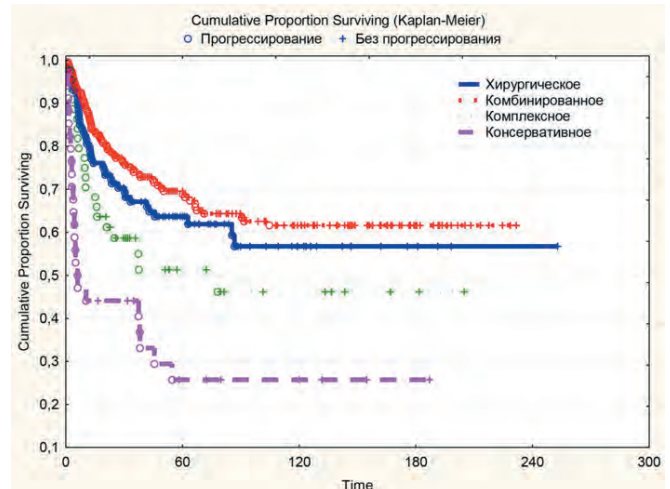


Рис. 10. График выживаемости без признаков прогрессирования в зависимости от вида лечения

Группа комплексного лечения достоверно не отличалась от группы консервативного лечения, однако отдаленные результаты и выживаемость в группе консервативного лечения самая низкая и по сравнению с группой комплексного лечения. Таким образом, основное влияние на отдаленные результаты и выживаемость оказывает внедрение в план лечения хирургического вмешательства.

Для более детального исследования отдаленных результатов в зависимости от проводимого лечения был выполнен анализ у первичных (лечение первичной опухоли проводилось в РОНЦ им. Н.Н. Блохина) и рецидивных больных (лечение первичной опухоли проведено в других ЛПУ).

У первичных больных БРВ и ОВ выше при хирургическом лечении (5- и 10-летняя ОВ —  $91,9 \pm 4,5$  и  $81,7 \pm 10,4$  %, БРВ —  $89,9 \pm 4,7$  и  $75,5 \pm 10,7$  % соответственно) и хуже в группе комбинированного лечения (5- и 10-летняя ОВ —  $76,5 \pm 3,6$  и  $66,4 \pm 4,4$  %, БРВ —  $71,7 \pm 3,6$  и  $64,2 \pm 4,2$  %), отмечена тенденция к достоверности,  $p = 0,05$ . Группы комбинированного и комплексного лечения достоверно не различались, отмечена лучшая выживаемость в группе комбинированного лечения,  $p = 0,39$ . Худшая выживаемость — в группе консервативного лечения, отмечено достоверное отличие по сравнению с другими группами,  $p = 0,013$ .

В группе рецидивных больных выше БРВ и ОВ в группе комбинированного лечения (5- и 10-летняя ОВ —  $74,2 \pm 7,1$  и  $71,2 \pm 7,4$  %, БРВ —  $62,4 \pm 7,2$  и  $53,2 \pm 7,9$  %) по сравнению с группой хирургического лечения (5- и 10-летняя ОВ —  $62,6 \pm 6,1$  и  $62,6 \pm 6,1$  %, БРВ —  $48,0 \pm 6,2$  и  $44,8 \pm 6,6$  %), однако различия недостоверны,  $p = 0,16$ . Отмечается также достоверное отличие группы комбинированного лечения по сравнению с группой комплексного лечения,  $p = 0,033$ . Выживаемость у рецидивных больных в группах ком-

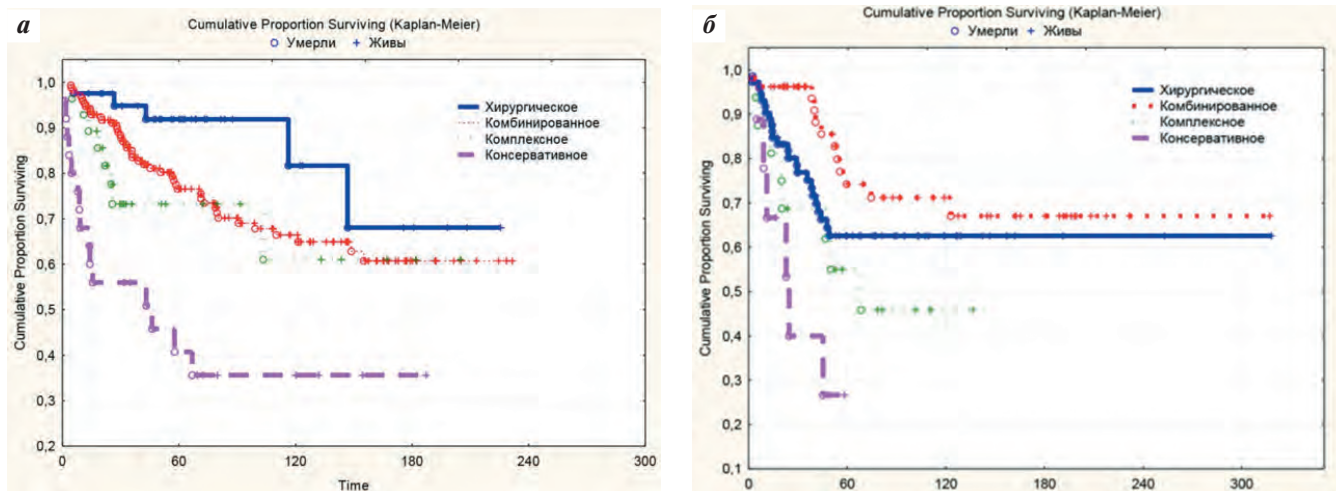


Рис. 11. График общей выживаемости у больных с первичными (а) и рецидивными (б) опухолями

плексного и консервативного лечения достоверно не различается,  $p = 0,57$  (рис. 11).

С учетом полученных данных можно сделать вывод, что в группе первичных больных (ранее не леченных) проведение ЛТ в послеоперационном периоде не улучшает отдаленные результаты лечения. А в группе больных, пролеченных по поводу рецидивных опухолей, улучшение отдаленных результатов происходит именно при проведении комбинированного лечения.

Проведен анализ отдаленных результатов лечения (хирургического, комбинированного, комплексного и консервативного) в зависимости от гистологического варианта наиболее часто встречаемых ЗОСЖ.

При анализе отдаленных результатов лечения при аденокистозном раке ( $n = 121$ ) отмечена достоверно лучшая 5- и 10-летняя БРВ в группе комбинированного лечения, худшая — в группе консервативного лечения:  $73,5 \pm 6,0$  и  $67,4 \pm 6,9$  против  $28,6 \pm 17,0$  % соответственно,  $p < 0,05$ . При сравнении групп хирур-

гического и комбинированного лечения лучшая 5- и 10-летняя БРВ отмечена при комбинированном лечении:  $73,5 \pm 6,0$  и  $67,4 \pm 6,9$  против  $56,5 \pm 8,5$  и  $56,5 \pm 8,5$  % в группе хирургического лечения (медиана не достигнута). Отмечена тенденция к достоверности,  $p = 0,09$  (рис. 12).

При анализе группы аденокарциномы ( $n = 96$ ) лучшая 5- и 10-летняя БРВ отмечена в группе хирургического лечения —  $71,3 \pm 10,2$  и  $71,3 \pm 10,2$  %, худшая — при консервативном лечении —  $9,5 \pm 8,7$  %. Различия достоверны,  $p < 0,05$ . Достоверного различия между группами хирургического и комбинированного лечения не отмечено, однако при комбинированном лечении 5- и 10-летняя БРВ меньше:  $59,6 \pm 7,3$  и  $50,7 \pm 7,9$  % соответственно,  $p > 0,05$ . Медиана не достигнута (рис. 13).

В группе мукоэпидермоидной карциномы ( $n = 77$ ) незначительно выше 5- и 10-летняя БРВ в группе комбинированного лечения —  $69,2 \pm 7,8$  и  $61,5 \pm 8,6$  %

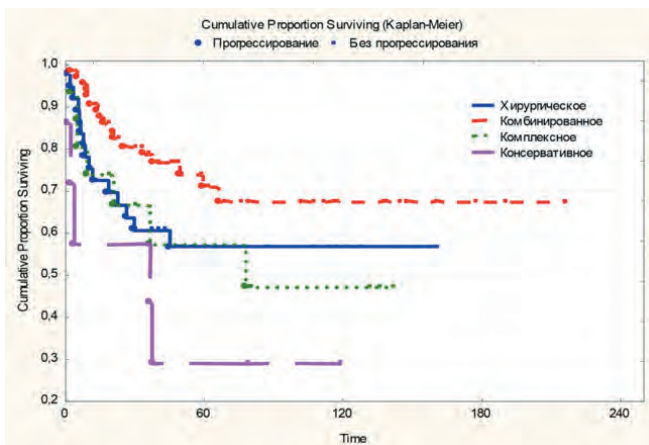


Рис. 12. График безрецидивной выживаемости в зависимости от лечения при аденокистозном раке

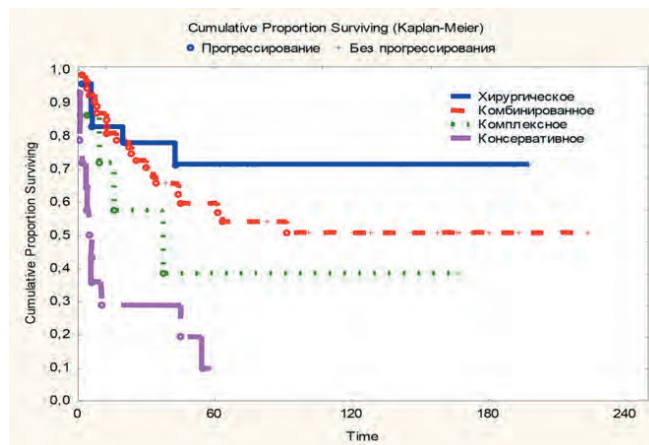


Рис. 13. График безрецидивной выживаемости в зависимости от лечения при аденокарциноме



в сравнении с группой хирургического лечения —  $70,9 \pm 9,2$  и  $53,2 \pm 13,1$  %, различия статистически недостоверны,  $p > 0,05$ . Худшая 5- и 10-летняя БРВ отмечена в группе консервативного лечения —  $21,4 \pm 17,8$  и  $21,4 \pm 17,8$  %, различия достоверны в сравнении с группой комбинированного лечения,  $p < 0,05$  (рис. 14).

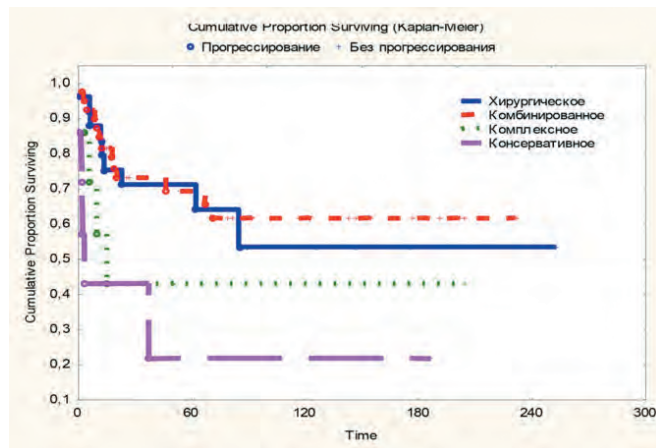


Рис. 14. График безрецидивной выживаемости в зависимости от лечения при мукоэпидермоидной карциноме

Таким образом, анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от гистологических вариантов ЗОСЖ свидетельствует, что с достоверной точностью можно рекомендовать ЛТ в составе комбинированного лечения лишь при аденокистозном раке. В этом случае достоверно улучшаются отдаленные результаты лечения в сравнении с группой самостоятельного хирургического лечения даже при размере опухоли, соответствующем стадии T1–T2. Применение ХТ не улучшило отдаленные результаты лечения в группе комплексного лечения в сравнении с группой комбинированного лечения. При остальных гистологических вариантах злокачественных опухолей ЛТ должна быть назначена с учетом степени дифференцировки опухоли, наличия или отсутствия неблагоприятных патоморфологических характеристик, размера опухоли.

Для повышения объективности оценки эффективности ЛТ, ХТ, хирургического лечения в самостоятельном варианте проведен анализ в группах высокого риска — при низкой степени дифференцировки, при наличии неблагоприятных патоморфологических характеристик, при размере опухоли T4, при IV стадии.

В группе пациентов с низкой степенью дифференцировки ( $n = 152$ ) местные рецидивы чаще встречались в группе консервативного лечения —  $72,7$  % и отмечено достоверное отличие по сравнению с группой комбинированного лечения, где частота местных рецидивов составила  $33,8$  %. В группе хирургического лечения частота местных рецидивов больше по сравнению с группой комбинированного лечения —  $51,4$  % против  $33,8$  %, отмечена тенденция к достоверности,  $p = 0,08$ . В группе

комплексного лечения ( $n = 25$ ) по сравнению с группой комбинированного лечения частота местных рецидивов была больше и составила  $52,0$  % против  $33,8$  %, отмечена тенденция к достоверности,  $p = 0,09$ . Регионарные и отдаленные метастазы после лечения в большинстве случаев отмечены в группе комбинированного лечения —  $19,1$  и  $17,6$  %, меньше случаев в группе консервативного лечения —  $4,5$  и  $9,1$  % соответственно. Различия статистически недостоверны,  $p > 0,05$ .

Таким образом, применение ХТ оправдано именно в группе опухолей низкой степени дифференцировки, так как значительно снижает частоту развития отдаленных метастазов.

ОВ при низкодифференцированных злокачественных опухолях достоверно ниже в группе консервативного лечения:  $15,3 \pm 8,0$  и  $15,3 \pm 8,0$  % (медиана 13,9 мес) в сравнении с другими группами,  $p < 0,05$ . Достоверного различия между группами хирургического и комбинированного лечения нет, худшая ОВ отмечена в группе хирургического лечения:  $38,2 \pm 8,9$  и  $38,2 \pm 8,9$  % (медиана 41,9 мес) против  $53,5 \pm 6,7$  и  $38,7 \pm 6,8$  % (медиана 71,4 мес) в группе комбинированного лечения,  $p > 0,05$ . Худшая 5- и 10-летняя ОВ отмечена в группе комплексного лечения по сравнению с группой комбинированного лечения:  $45,6 \pm 10,4$  и  $30,4 \pm 11,2$  % (медиана 47,2 мес).

Таким образом, химиолучевая терапия в самостоятельном варианте при ЗОСЖ низкой степени дифференцировки является наименее радикальным методом лечения. В связи с этим при возможности выполнения радикальной операции необходимо однозначно рекомендовать удаление первичного очага на 1-м этапе при лечении ЗОСЖ.

Лучшая ОВ и БРВ отмечена в группе комбинированного лечения по сравнению с группой хирургического лечения при низкой степени дифференцировки. Ввиду того что низкодифференцированные ЗОСЖ более чувствительны к ЛТ, чем умеренно- и высокодифференцированные, и при анализе лучшая выживаемость отмечена в группе с использованием ЛТ, добавление к лечению ЛТ связано с лучшим прогнозом.

В группе с неблагоприятными патоморфологическими характеристиками ( $n = 86$ ) при комплексном лечении местные рецидивы встречаются достоверно чаще по сравнению с группой комбинированного лечения:  $68,8$  % против  $34,7$  %. Различия достоверные,  $p = 0,03$ .

Частота местных рецидивов в группе хирургического лечения оказалась незначительно выше по сравнению с группой комбинированного лечения:  $38,1$  % против  $34,7$  %,  $p > 0,05$ . Регионарные и отдаленные метастазы в большинстве случаев отмечены в группе комплексного лечения —  $18,8$  и  $18,8$  %, наименьшая частота в группе хирургического лечения —  $4,8$  и  $19,0$  % соответственно.

При анализе выживаемости при наличии неблагоприятных патоморфологических характеристик худшая БРВ отмечена в группе комплексного лечения и лучшая выживаемость без признаков прогрессирования — в группе комбинированного лечения. Так, 5-летняя БРВ в группе комплексного лечения составила  $15,62 \pm 9,7$  % (10-летняя выживаемость не достигнута). Медиана составила 9,6 мес. Отмечена достоверно лучшая выживаемость в группе комбинированного лечения по сравнению с группой комплексного лечения, 5- и 10-летняя БРВ составила  $43,53 \pm 7,5$  и  $32,47 \pm 7,9$  % (медиана 33,9 мес),  $p = 0,03$ . Достоверного различия между хирургическим и комбинированным лечением не выявлено, но 5- и 10-летняя БРВ в группе хирургического лечения ниже и составила  $40,62 \pm 11,12$  % (не достигнута 10-летняя БРВ). Медиана составила 25,7 мес,  $p > 0,05$ .

Таким образом, на основании полученных данных можно уверенно рекомендовать не проводить ЛТ в послеоперационном периоде больным с ЗОСЖ при отсутствии неблагоприятных патоморфологических признаков вне зависимости от размеров первичной опухоли. Присутствие неблагоприятных признаков само по себе не должно считаться показанием к добавлению в лечебный план ЛТ, а должно трактоваться с учетом чувствительности опухоли к этому виду лечения.

При анализе исследуемых групп лечения при опухолях, размер которых соответствует Т4, местные рецидивы чаще отмечены в группе консервативного лечения — 57,9 % ( $n = 11$ ) и меньше в группе комбинированного лечения — 31,7 % ( $n = 13$ ). Различия достоверные,  $p = 0,01$ .

В группе хирургического лечения частота местных рецидивов при Т4 составила 43,3 % ( $n = 13$ ). Это выше, чем в группе комбинированного лечения — 31,7 % ( $n = 13$ ), однако различия статистически недостоверны,  $p > 0,05$ .

В группе консервативного лечения частота местных рецидивов составила 57,9 % ( $n = 11$ ), что выше, чем в группе комплексного лечения, — 47,4 % ( $n = 9$ ). Наблюдается тенденция к достоверности,  $p = 0,09$ .

При сравнении групп комбинированного и комплексного лечения частота местных рецидивов реже отмечена в группе комбинированного лечения: 31,7 % ( $n = 13$ ) против 47,4 % ( $n = 9$ ). Однако регионарные и отдаленные метастазы встречались с одинаковой частотой: в группе комбинированного лечения 14,6 % ( $n = 6$ ) и 7,3 % ( $n = 3$ ) против 15,8 % ( $n = 3$ ) и 10,5 % ( $n = 2$ ) в группе комплексного лечения соответственно. Отмечена тенденция к достоверности,  $p = 0,09$ .

Таким образом, лучшие отдаленные результаты отмечены при комбинированном лечении опухоли Т4. ЛТ улучшает отдаленные результаты при опухолях большого размера (Т4).

Применение ХТ целесообразно в группе опухолей низкой степени дифференцировки и при наличии не-

благоприятных патоморфологических характеристик, однако ее эффективность остается низкой, что не позволяет объективно оценить степень ее влияния на отдаленные результаты лечения. Остается надеяться, что в будущем появятся более эффективные химиотерапевтические агенты для данного вида опухолей.

Таким образом, добавление ХТ в лечебный план не улучшает отдаленные результаты в общей группе ЗОСЖ. В то же время применение ХТ оправдано в группе опухолей низкой степени дифференцировки ( $G_3$ ), так как значительно снижает частоту развития отдаленных метастазов (17,6 и 9,1 % в группах комбинированного лечения и консервативной химиолучевой терапии соответственно,  $p > 0,05$ ). В группе опухолей низкой степени дифференцировки ( $G_3$ ) добавление ЛТ к операции значительно снижает частоту местного рецидивирования — с 51,4 (самостоятельное хирургическое) до 33,8 % (комбинированное) ( $p = 0,08$ ).

Проведенная исследовательская работа дает лишь начало новому этапу диагностики, лечения и прогноза ЗОСЖ, когда в дополнение к общепринятым клиникo-морфологическим характеристикам, определяющим выбор диагностики, тактики лечения и прогноза, будут определяться биологические свойства злокачественной опухоли, когда заблаговременное определение гиперэкспрессии протоонкогенов, характеризующей агрессивное течение, лекарственную и лучевую резистентность, периневральную и периваскулярную инвазию или, наоборот, благоприятное течение, позволит оптимизировать подходы к лечению больных и улучшить отдаленные результаты в каждом конкретном случае.

### Заключение

На основании полученных данных можно уверенно рекомендовать не проводить ЛТ в послеоперационном периоде больным с ЗОСЖ без неблагоприятных патоморфологических признаков вне зависимости от размеров первичной опухоли. Присутствие неблагоприятных признаков само по себе не должно считаться показанием к добавлению в лечебный план ЛТ, а должно трактоваться с учетом чувствительности опухоли к этому виду лечения.

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения больных с ЗОСЖ и должно выполняться в любом случае при возможности радикального удаления опухоли.

При ЗОСЖ, соответствующих стадиям Т1–Т3, возможно проведение самостоятельного хирургического лечения.

При опухолях Т4, наличии неблагоприятных патоморфологических характеристик, низкой степени дифференцировки, аденокистозном раке целесообразно проведение комбинированного лечения.

При комбинированном лечении целесообразно применение ЛТ в послеоперационном периоде.

Включение ХТ в лечебный план оправдано только при опухолях низкой степени дифференцировки ( $G_3$ ).

Проведение профилактической лимфодиссекции не показано при отсутствии клинических признаков метастазов в регионарных лимфатических узлах (N0) вне зависимости от размеров первичной опухоли, гис-

тологического варианта злокачественной опухоли, степени дифференцировки ( $G_3$ ) и рекомендуется при локализации в подчелюстной СЖ.

При аденокистозном раке добавление ЛТ в составе комбинированного лечения достоверно улучшает отдаленные результаты лечения в сравнении с группой самостоятельного хирургического лечения.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Белоус Т.А. Эпителиальные опухоли слюнных желез: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14. М., 1978. 243 с. [Belous T.A. Epithelial tumors salivary glands: thesis Cand. med. Sciences. 14.00.14. Moscow, 1978. 243 p. (In Russ.)].
2. Adenoid Cystic Carcinoma — A rare Differential Diagnosis for a mass in the External Auditory Canal [Электронный ресурс]. 12.02.2015. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25738012>.
3. 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;116:290–3.
4. Byers R.M., Jesse R.H., Guillaumondegui O.M. et al. Malignant tumors of the submaxillary gland. Am J Surg 1973;126:458–63.
5. Carcinoma of the external auditory canal and middle ear: therapeutic strategy and follow up [Электронный ресурс]. 12.02.2015. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611900>.
6. Chen A.M., Bucci M.K., Weinberg V. et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: prognostic features of recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66(1):152–9.
7. Davies L., Welch H.G. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;135:451–7.
8. Ellis G.L., Auclair P.L. Tumors of the salivary glands. Atlas of Tumor Pathology, third series, Fascicle 11. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996. P. 39–63, 135, 136, 318–324.
9. Eneroth C.M. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. Cancer 1971;27:1415–8.
10. 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.
11. Holmes T., Das R., Low D. et al. IMRT Documentation Working Group. 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. Lee N.Y., O'Meara W., Chan K. et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(2):459–68.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Salivary Gland Tumors. Head and Neck Cancer. 2013. Version 2. P. 1.
14. Pinto A.E., Fonseca I., Martins C. et al. Objective biologic parameters and their clinical relevance in assessing salivary gland neoplasms. Adv Anat Pathol 2000;7:294–306.
15. Renehan A.G., Gleave E.N., Slevin N.J. et al. Clinicopathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. Br J Surg 1999;80:1296–300.
16. Shah J.P., Patel S.G., Sing B. Head and neck surgery and oncology. Salivary Tumors 2008. P. 240–250.