

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра онкологии

А.Г. Жуковец

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Минск, БелМАПО
2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра онкологии

А.Г. Жуковец

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ
СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2023

УДК 616.316-006.6(075.9)

ББК 55.694.132я78

Ж 86

Рекомендуется в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусской медицинской академии последипломного образования»
протокол № 11 от 30.12.2022

Авторы:

Жуковец А.Г., заведующий кафедрой онкологии, кандидат медицинских наук,
доцент

Рецензенты:

Колядич Ж.В., заведующий лабораторией онкопатологии центральной нервной системы с группой онкопатологии головы и шеи ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», доктор медицинских наук, профессор

Кафедра онкологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Жуковец А.Г.

Ж 86 Злокачественные новообразования слюнных желез: учеб. - метод. пособие / А.Г. Жуковец. – Минск : БелМАПО, 2023. – 24 с.

ISBN 978-985-584-892-0

В учебно-методическом пособии изложены особенности клинического течения, диагностики, принципы хирургических вмешательств, а также методики комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей слюнных желез. Материал представлен в соответствии с современными представлениями онкологической науки и практики по данной проблеме.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Онкология», «Онкохирургия», «Радиология»; повышения квалификации врачей-онкологов, врачей-онкохирургов, врачей радиационных онкологов, врачей-челюстно-лицевых хирургов.

УДК 616.316-006.6(075.9)

ББК 55.694.132я78

ISBN 978-985-584-892-0

© Жуковец А.Г., 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

Общее время занятия: 6 часов.

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Злокачественные опухоли слюнных желез представлены гистологически гетерогенной группой новообразований, различающиеся по своему клиническому течению и прогнозу. Заболеваемость раком слюнных желез варьирует от 2,5 до 3,0 случаев на 100 000 населения, составляя менее 0,5% всех злокачественных новообразований и приблизительно 3-5% всех опухолей головы и шеи. Основную группу новообразований слюнных желез составляют опухоли эпителиального происхождения. Общая пятилетняя выживаемость при злокачественных опухолях слюнных желез составляет около 70% и, в значительной степени, зависит не только от стадии заболевания, но и от гистологического типа опухоли. Так, наличие неблагоприятных патоморфологических характеристик снижает 5-летнюю выживаемость до 35%, а также повышает риск метастазирования как регионарного, так и отдаленного.

Отсутствие патогномичной симптоматики и недостаточная осведомленность врачей о злокачественных новообразованиях слюнных желез приводит к тому, что более половины пациентов обращаются в учреждения онкологического профиля с опухолями III-IV стадий, соотношения заболеваемости и смертности в течение последнего десятилетия составляет около 50%.

Цель занятия:

- ознакомить слушателей с эпидемиологией, современными методами диагностики и дифференциальной диагностики злокачественных новообразований слюнных желез;
- обучить слушателей интерпретации данных клинических, лабораторных, лучевых и инструментальных методов исследования с целью определения оптимальной тактики лечения пациентов со злокачественными новообразованиями слюнных желез;
- ознакомить слушателей с принципами и современными тенденциями в лечении злокачественных новообразований слюнных желез.

Задачи занятия: в результате изучения учебного материала каждый слушатель **должен знать:**

- эпидемиологию злокачественных новообразований слюнных желез;
- клинические особенности и доброкачественных и злокачественных опухолей слюнных желез;
- международную классификацию злокачественных новообразований слюнных желез по TNM;
- гистологическую классификацию новообразований слюнных желез;

- методы диагностики опухолей слюнных желез и объем обследования пациентов;
- основные противоопухолевые лекарственные средства, применяемые при лечении злокачественных новообразований слюнных желез;
- показания для лучевого и лекарственного лечения.

К концу практического занятия слушатель должен **уметь**:

- определить объем и последовательность выполнения диагностических процедур;
- выполнять тонкоигольную аспирационную биопсию опухолей слюнных желез;
- провести дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных опухолей слюнных желез;
- правильно сформулировать диагноз;
- определить показания к комплексному, комбинированному, хирургическому, лучевому и многокомпонентному лечению;
- обосновать показания к радикальному, паллиативному и симптоматическому лечению пациентов.

Требования к исходному уровню знаний

Для полноценного усвоения темы слушателю необходимо повторить:

- общие принципы лечения злокачественных опухолей;
- топографическую и хирургическую анатомию больших слюнных желез и шеи;
- общие принципы и технические особенности операций на слюнных железах и шейных лимфодиссекций.

Контрольные вопросы по теме занятия:

- Эпидемиология злокачественных опухолей слюнных желез.
- Клинические симптомы и локализация опухолей слюнных желез.
- Принципы диагностики опухолей слюнных желез.
- Наиболее часто встречающиеся гистологические варианты злокачественных опухолей слюнных желез.
- Принципы и методы лечения пациентов со злокачественными опухолями слюнных желез.
- Показания и противопоказания для нерв-сохраняющих операций.
- Показания для послеоперационной и адьювантной лучевой терапии.
- Показания для выполнения регионарных лимфодиссекций.
- Принципы хирургического злокачественных опухолей слюнных желез.
- Выбор метода лечения после неадекватного хирургического вмешательства.
- Организация диспансерного наблюдения после завершения лечения.

Содержание занятия

Теоретическая часть будет реализована в лекционном зале и включает рассмотрение следующих вопросов:

- клиническая картина и диагностика опухолей слюнных желез;
- общие принципы диагностики и лечения злокачественных опухолей слюнных желез;
- особенности хирургических вмешательств при доброкачественных и злокачественных опухолях слюнных желез;
- роль лучевой и химиолучевой терапии в системе лечения злокачественных опухолей слюнных желез;
- комбинированный и комплексный методы лечения злокачественных опухолей слюнных желез;
- лекарственное лечение злокачественных опухолей слюнных желез;
- лечение метастатических форм и нерезектабельных злокачественных опухолей слюнных желез;
- реабилитация и организация диспансерного наблюдения.

Практическая часть будет реализована в стационаре (в том числе в операционных) и консультативно-поликлиническом отделении РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

Практические занятия будут иметь следующую форму:

- осмотр и обследование пациентов с опухолями слюнных желез в консультативно-поликлиническом отделении;
- осмотр и обследование пациентов с опухолями слюнных желез, находящихся на стационарном лечении;
- участие в выполнении оперативных вмешательств по поводу с злокачественных опухолей слюнных желез;
- разбор клинических ситуаций.

В конце занятий будут подведены итоги работы и оценен уровень подготовки по данной теме.

Список используемых сокращений

ЗНО – злокачественное новообразование

TNM – международная классификация стадий развития раковых опухолей

ЛУ – лимфатические узлы

МТС – метастаз(ы)

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ЛТ – лучевая терапия

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

Гр – Грей

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ

Эпидемиология и факторы риска развития злокачественных новообразований слюнных желез

Заболеваемость ЗНО слюнных желез варьирует от 2,5 до 3,0 случаев на 100,000 населения, составляя менее 0,5% всех ЗНО и приблизительно 3-5% всех ЗНО головы и шеи. Возраст большинства пациентов со ЗНО слюнных желез находится в пределах 50-70 лет. Около 80% всех опухолей слюнных желез локализуется в околоушных железах. Опухоли малых слюнных желез наиболее часто развиваются на слизистой нёба. Частота ЗНО слюнных желез зависит от их локализации. Так, ЗНО являются приблизительно 20-25% опухолей околоушных, 35-40% – поднижнечелюстных и около 50% подъязычных слюнных желез. Наиболее часто встречающейся доброкачественной опухолью, в которой может развиваться ее злокачественный вариант является плеоморфная аденома (смешанная опухоль).

Этиология ЗНО слюнных желез в основном неизвестна. Хорошо известны случаи малигнизации плеоморфной аденомы. Риск малигнизации этой опухоли, существующей 5 лет, составляет около 1,5%, более 15 лет – 9%. При болезни Шегрена риск развития лимфомы в слюнных железах в 44 раза выше, чем в общей популяции. Одним из факторов риска развития лимфоэпителиальных опухолей слюнных желез может быть инфицирование вирусом Эпштейна-Барр.

Таким образом, злокачественные опухоли слюнных желез – одна из наименее изученных групп опухолей человека.

Клиническая картина

Клинические проявления ЗНО слюнных желез в ранних стадиях мало отличаются от доброкачественных опухолей. Однако пациенты часто отмечают более короткий период их развития. При пальпации определяется плотная, вначале безболезненная, без четких границ опухоль. Косвенным признаком ЗНО околоушной слюнной железы является парез/паралич ветвей лицевого нерва и появление болей. По мере роста опухоли ограничивается ее смещаемость, появляется инфильтрация подкожной клетчатки (слизистой) и кожи, которые могут изъязвиться. Дальнейшее местное прогрессирование опухоли приводит к вовлечению в процесс мышц и костей черепа. Опухоль подчелюстной слюнной железы обычно представлена безболезненным образованием, выступающего под нижней челюстью.

Особую группу составляют опухоли, локализующиеся в глоточном отростке околоушной слюнной железы. Распространение этих новообразований происходит в направлении ротовой полости и глотки, что приводит появлению чувства неловкости и затруднению при глотании. Объективно опухоли глоточного отростка проявляются небольшой припухлостью в околоушной области. Со стороны полости рта обнаруживаются деформация глоточной стенки и дужек мягкого неба за счет выбухания опухоли.

Доброкачественные опухоли слюнных желез развиваются безболезненно и медленно, иногда в течение десятков лет. Пальпаторно они отличаются значительной или несколько ограниченной подвижностью, поверхность их гладкая или крупнобугристая. Кожа над опухолью не изменена и свободно смещается. Большие размеры опухоли слюнной железы не являются абсолютным указанием на ЗНО. К наиболее часто встречаемым эпителиальным опухолям относятся: плеоморфная аденома, опухоль Уортина, цистаденома, онкоцитомы, базальноклеточная аденома. Среди опухолей мягких тканей слюнных желез наиболее часто диагностируются гемангиомы и липомы.

Плеоморфная аденома. Заболеваемость плеоморфной аденомой составляет 2-3,5 случая на 100 000 населения. Большую часть опухолей диагностируют у лиц в возрасте 30-60 лет (средний возраст 45 лет). У женщин опухоль развивается в два раза чаще чем у мужчин. Излюбленной локализацией плеоморфной аденомы является околоушная слюнная железа. Как правило поражение носит солитарный характер. Опухоль характеризуется медленным многолетним ростом. Женский пол, молодой возраст и энуклеация опухоли вместо паротидэктомии являются факторами риска развития рецидива. Злокачественная трансформация наблюдается нечасто ($\approx 6\%$). Факторами, ассоциированными с риском озлокачествления, являются множественные рецидивы, локализация в глубокой доле околоушной слюнной железы, мужской пол и пожилой возраст. Опухоль исключительно редко метастазирует в кости и легкие в очень широком временном интервале (3-52 года). Гистологически метастазирующая плеоморфная аденома не отличима от неметастазирующей.

Опухоль Уортина (син. аденолимфома). Опухоль является второй по частоте встречаемости в слюнных железах (5-15% всех новообразований). Наиболее часто диагностируется в возрасте после 60 лет и у курящих сигареты. Опухоль локализуется в околоушной слюнной железе. Может носить мультифокальный характер развития, который проявляется в виде синхронных и метакронных новообразований. Иногда имеет место билатеральное поражение слюнных желез. Опухоль представлена безболезненным медленно растущим новообразованием. При скенировании с Tc^{99} выявляется «горячий» очаг в слюнной железе. После хирургического лечения локальные рецидивы наблюдаются редко и связаны, в основном, с неадекватной операцией и мультифокальным ростом опухоли. Малигнизация наблюдается исключительно редко.

Цистаденома. Цистаденома составляет около 4% всех опухолей слюнных желез. Опухоль более часто диагностируется в возрасте после 50 лет у лиц женского пола. Примерно в 45-50% случаев цистаденома развивается в околоушной слюнной железе. Однако может наблюдаться и в малых слюнных железах губы и щек. Клинически представлена медленно растущим безболезненным новообразованием. При цистаденоме малых слюнных желез опухоль может напоминать мукоцеле. После хирургического удаления рецидивировать крайне редко.

Онкоцитома (син. оксифильная аденома). Опухоль составляет около 2% всех новообразований слюнных желез. Наиболее часто диагностируется в возрасте 50-70 лет (средний возраст 64 года). Онкоцитома в большинстве случаев развивается в околоушной слюнной железе, но может локализоваться в подчелюстной и малых слюнных железах. Клинически онкоцитома обычно представлена безболезненным новообразованием. Билатеральное поражение слюнных желез наблюдается исключительно редко. Рецидивы после хирургического лечения, как правило, не наблюдаются, но есть некоторый риск развития новой онкоцитомы в резидуальной ткани околоушной слюнной железы.

Базальноклеточная аденома. Опухоль составляет 1-3,7% всех новообразований слюнных желез. Наиболее часто диагностируется у лиц в возрасте 57-70 лет и старше. В большинстве случаев опухоль развивается в больших слюнных железах (более 80% из них в околоушной слюнной железе). Клинически опухоль представляет собой хорошо отграниченное подвижное солитарное новообразование в ткани железы. Частота рецидивов после хирургического удаления крайне низкая (за исключением мембранозного типа опухоли ~ 25%). Базальноклеточная аденома в редких случаях может трансформироваться базальноклеточную аденокарциному.

Гемангиома. Гемангиома наиболее часто встречающаяся опухоль слюнной железы у новорожденных. Эти новообразования выявляются в два раза чаще у девочек. Гемангиомы слюнных желез локализуются исключительно в околоушной слюнной железе. В большинстве случаев опухоль ограничивается железой, но способна распространяться и на окружающие ткани. Рост опухоли у младенцев может приводить к значительной быстрой деформации соответствующей анатомической области. Лечение консервативное (пропранолол, инъекции стероидов, склеротерапия) и хирургическое.

Липома. Липома и сиалолипома составляет 0,5% всех опухолей слюнных желез. В 90% случаев локализуются в околоушной слюнной железе. Новообразования диагностируется у лиц среднего и пожилого возраста, несколько чаще у мужчин. Клинически представляют медленнорастущую мягкоэластичную асимптоматическую опухоль. После хирургического удаление в объеме энуклеации практически не рецидивирует.

Лечение доброкачественных опухолей слюнных желез хирургическое. Основными типами операций являются: энуклеация опухоли, резекция слюнной железы с опухолью, субтотальная резекция околоушной слюнной железы, паротидэктомия с сохранением ветвей лицевого нерва. При расположении опухоли в глоточном выполняют его резекцию. Учитывая особенности плеоморфной аденомы и возможность нарушения капсулы с выходом опухолевой ткани за ее пределы - энуклеация не является оптимальным методом хирургического лечения.

Злокачественные опухоли слюнных желез

ЗНО слюнных желез представлены достаточно широким спектром гистологических вариантов опухолей, имеющих различную степень злокачественности и характеризующихся значительной вариабельностью клинического течения.

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Мукоэпидермоидный рак (низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности)	8430/3
Аденокистозный рак (степень злокачественности определяют по количеству солидного компонента)	8200/3
Ациноклеточный рак (опухоль низкой степени злокачественности)	8550/3
Полиморфная аденокарцинома (опухоль низкой степени злокачественности)	8525/3
Светлоклеточный рак	8310/3
Базальноклеточная аденокарцинома (опухоль низкой степени злокачественности)	8147/3
Внутрипротоковый рак	8500/2
Аденокарцинома	8140/3
Рак протоков слюнных желез (опухоль высокой степени злокачественности)	8500/3
Миоэпителиальный рак (опухоль низкой или высокой степени злокачественности)	8982/3
Эпителиальный-миоэпителиальный рак	8562/3
Карцинома в плеоморфной аденоме	8941/3
Секреторный рак	8502/3
Себоцейная аденокарцинома	8410/3
Карциносаркома	8980/3
Недифференцированный рак	8020/3
Лимфоэпителиальный рак	8082/3
Плоскоклеточный рак (низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности)	8070/3
Онкоцитарная карцинома	8290/3
Сиалобластома	8974/1

К наиболее часто встречающимся гистологическим типам ЗНО слюнных желез относятся: мукоэпидермоидный рак, аденокистозный рак, ацинозно клеточный рак, аденокарцинома. Первичный плоскоклеточный рак слюнных

желез наблюдается крайне редко (чаще имеет место метастатическое поражение около железистых и ЛУ околоушных слюнных желез опухолями ушной раковины, слизистой полости рта, верхнечелюстной пазухи, глотки).

Гистопатологическая дифференцировка

Степень злокачественности (G) карцином:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – умеренная степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки;

G4 – недифференцированная карцинома.

Для некоторых опухолей слюнных желез, к которым не применима система определения степени злокачественности, используют самостоятельные системы.

Степень злокачественности (G) аденокистозного рака:

G1 – опухоль преимущественно тубулярного строения, без солидного компонента;

G2 – опухоль преимущественно криброзного строения, солидный компонент до 30%;

G3 – солидный компонент в опухоли более 30%.

Степень злокачественности мукоэпидермоидного рака:

Кистозный компонент менее 20% = 2 балла.

Инвазия нервов = 2 балла.

Некроз = 3 балла.

Митозы 4 на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа = 3 балла.

Анаплазия = 4 балла.

Низкая степень злокачественности = 0–4 балла.

Промежуточная степень злокачественности = 5–6 баллов.

Высокая степень злокачественности = 7–14 баллов.

Мукоэпидермоидный рак. На долю этой морфологической формы приходится до 20% ЗНО слюнных желез. Заболевание преимущественно поражает слюнные железы – околоушные, подъязычные, подчелюстные. Мукоэпидермоидный рак малых слюнных желез обычно возникает на слизистой щек или неба. Болезнь встречается чаще на 5-6-м десятилетии жизни, хотя может развиваться и в детском возрасте. 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. Консистенция узла переменна: от мягкой до плотной, иногда "каменистой". Иногда встречаются узлы неоднородной консистенции. Форма узлов либо округлая или овальная, либо неправильная, бугристая.

При низкоккачественном мукоэпидермоидном раке латентный период может длиться много лет. При низкодифференцированных новообразованиях достаточно рано появляются регионарные МТС. Частота рецидивов достигает 20-25%. Мукоэпидермоидный рак низкой и средней степени злокачественности менее агрессивен и обычно излечиваются путем полного хирургического удаления. Прогноз при лечении мукоэпидермоидных карцином определяется степенью дифференцировки. При высокой степени дифференцировки пятилетняя выживаемость составляет – 90%, умеренной – 85%, низкой – 68%.

Аденокистозный рак. Заболеваемость данной типом опухоли составляет около 2 случаев на 100 000 населения. В структуре заболеваемости ЗНО слюнных желез аденокистозный рак составляет 10%. Медиана возраста заболевших составляет 57 лет. Опухоль в 1,5 раза чаще диагностируется у женщин. Пациенты обычно обращаются с жалобами на припухлость или наличие опухоли в слюнной железе. Могут отмечаться онемение, парестезии или боль. Прогноз при лечении аденокистозных карцином зависит от варианта гистологического строения. В целом, опухоли с тубулярным и криброзным паттернами роста протекают менее агрессивно, чем опухоли с солидным компонентом составляющим более 30%. Пятилетняя выживаемость составляет при криброзном варианте 85%, смешанном – 50%, солидном – 0%. Наиболее значимыми факторами влияющими на выживаемость являются: стадия опухоли, статус регионарных ЛУ, локализация опухоли, перинеуральная инвазия в крупные нервы и степень радикальности хирургического вмешательства. Показатели общей выживаемости ухудшаются при использовании только хирургического лечения. Для аденокистозной карциномы характерно отдаленное гематогенное метастазирование (до 40%). Наиболее часто отдаленные метастазы развиваются в костях и легких. Метастазирование в регионарные ЛУ нечастое и более вероятно при солидном варианте опухоли.

Ациноклеточный рак. Средний возраст пациентов на момент обращения составляет примерно 50 лет (около 35% пациентов старше 60 лет и 4% в моложе 20 лет). Опухоль занимает второе место по распространенности среди опухолей слюнных желез в детском возрасте. Опухоль в 1,5 раза чаще диагностируется у женщин. Более 90-95% ациноклеточных карцином возникают в околоушных железах. Опухоли обычно представлены в виде медленно растущих, одиночных, нефиксированных образований, но некоторые из них являются многоузловыми и/или фиксированными к коже. Треть пациентов испытывает боль. У 5-10% пациентов по мере роста опухоли развивается парез и паралич лицевого нерва.

Хотя ациноклеточная карцинома обычно протекает не агрессивно, часть опухолей может метастазировать в шейные ЛУ и легкие. Сообщается о высокой частоте рецидивирования (до 35%). 20-летняя выживаемость составляет примерно 90%, причем у мужчин этот показатель несколько выше. Рецидивы и метастазы могут развиваться спустя несколько лет после лечения. Факторы

неблагоприятного прогноза включают большой размер опухоли, вовлечение глубокой доли околоушной железы и неполную резекцию. Множественные рецидивы, МТС в шейных ЛУ и отдаленные метастазы предполагают неблагоприятный прогноз. По сравнению с обычными ациноклеточными карциномами нечасто встречаемые опухоли с высокой степенью злокачественности характеризуются более короткой общей выживаемостью (40 месяцев).

Карцинома из плеоморфной аденомы Опухоли составляют около 3,5 % всех опухолей слюнных желез и 12% всех ЗНО слюнных желез. Примерно в 7-27 % случаев опухоль развивается в рецидивирующей плеоморфной аденоме. Это ЗНО несколько чаще встречается у женщин, чем у мужчин, с пиком заболеваемости на шестом и седьмом десятилетиях жизни (на одно десятилетие позже пика заболеваемости плеоморфной аденомой). Большинство случаев карцинома из плеоморфной аденомы возникает в околоушной железе. Опухоль часто представляет собой быстрорастущее образование (которое может быть болезненным) внутри ранее существовавшего давнего образования (плеоморфной аденоме). Карцинома из плеоморфной аденомы представляет собой агрессивное злокачественное новообразование с высокой частотой развития регионарных и/или отдаленных МТС (до 70%) и общей 5-летней выживаемостью 25-65%. Наиболее благоприятное клиническое течение наблюдаются при интракапсулярных и малоинвазивных опухолях (на их долю приходится 21-58% случаев). Внутрикапсулярная карцинома имеет очень низкую частоту рецидивов или регионарных МТС. В более поздних исследованиях было обнаружено, что минимально инвазивные опухоли (определяемые как опухоли с распространением менее 4-6 мм за границу плеоморфной аденомы) имеют лучший прогноз, при этом этот критерий демонстрирует более высокую прогностическую значимость по сравнению с классификацией только pT. Риск местного рецидива и летального исхода значительно возрастает при инвазивных опухолях.

Лимфомы слюнных желез. Лимфомы слюнных желез являются достаточно редкими опухолями, которые составляют 1,7-6% всех ЗНО слюнных желез и 6-26% всех экстранодальных лимфом головы и шеи. Первичное поражение слюнных желез более характерно, нежели результат диссеминации лимфом. Наиболее часто лимфомами поражаются околоушная (70%) и подчелюстная слюнные железы (20%). Опухоль также может развиваться из малых слюнных желез. В околоушной слюнной железе лимфомы развиваются как из лимфатических узлов (нодальная лимфома), так и, собственно, из glandулярной паренхимы железы (экстранодальные лимфома). Большая часть экстранодальных лимфом слюнных желез представлены MALT-лимфомой, фолликулярной лимфомой и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой. Лимфомы, развивающиеся из лимфатических узлов в слюнной железе, представлены более широким спектром подтипов. Средний возраст

пациентов составляет 57-63 года. Среди заболевших отмечается некоторое превалирование женщин с MALT-лимфомой, развитие которой ассоциировано с синдромом Шегрена, который более характерен для лиц женского пола. Билатеральное поражение наблюдается в 2,3-10% случаев. Пациенты обычно обращаются с жалобами на увеличивающееся безболезненное опухолеподобное образование. В некоторых случаях может иметь место небольшая болезненность, парез лицевого нерва и клиника обструктивного сиалоаденита. В-симптомы наблюдаются крайне редко, поскольку более 80% пациентов обращаются с локализованными стадиями заболевания. Принципы лечения лимфом слюнных желез не отличаются от таковых при иных локализациях. 5-ти летняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость при наиболее часто встречающейся локализованной MALT-лимфоме составляет 55% и 82-95%.

Международная классификация TNM

В настоящее время для определения распространенности и стадии эпителиальных ЗНО слюнных желез применяется 8-е издание международной классификации TNM, принятое в 2017г. В TNM-классификация (применима только для рака больших слюнных желез): околоушная (C07.9), поднижнечелюстная (C08.0), подъязычная (C08.1). Карциномы малых слюнных желез верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей классифицируются согласно правилам кодирования их анатомической классификации (например, полости рта).

T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль 2 см или менее в наибольшем измерении без экстрапаренхиматозного распространения*;

T2 – опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении, без экстрапаренхиматозного распространения*;

T3 – опухоль более 4 см и/или опухоль с экстрапаренхиматозным распространением*;

T4a – опухоль распространяется на кожу, нижнюю челюсть, наружный слуховой проход и/или лицевой нерв;

T4b – опухоль распространяется на основание черепа, и/или крыловидные пластинки основной кости, и/или охватывает сонную артерию.

Примечание: *экстрапаренхиматозное распространение имеет место в том случае, когда есть клинические или макроскопические данные о вовлеченности мягких тканей или нерва, за исключением перечисленных для T4a и T4b. Только одних микроскопических данных недостаточно для того, чтобы констатировать наличие экстрапаренхиматозного распространения.

N – регионарные ЛУ:

N1 – МТС в одном ЛУ на стороне поражения до 3 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения;

N2a – МТС в одном ЛУ на стороне поражения более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения;

N2b – МТС в нескольких ЛУ на стороне поражения не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения;

N2c – МТС в ЛУ с обеих сторон или с противоположной стороны не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения;

N3a – МТС в одном ЛУ более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения;

N3b – МТС в одном или нескольких ЛУ с клиническим экстранодальным распространением*.

Примечание: * наличие поражения кожи, или вовлеченности мягких тканей с глубокой фиксацией к подлежащей мышце или прилежащим структурам, или клинических признаков поражения нерва классифицируется как клиническое экстранодальное распространение.

M – отдаленные МТС:

M0 – отдаленные МТС отсутствуют;

M1 – отдаленный МТС.

pTNM патогистологическая классификация:

pT- категории соответствуют клиническим T-категориям.

pN – регионарные ЛУ при селективной лимфодиссекции шеи обычно включают 10 или более ЛУ. Гистологическое исследование макропрепарата при радикальной или модифицированной радикальной лимфодиссекции шеи включает 15 или более ЛУ.

pNX – недостаточно данных для оценки поражения регионарных ЛУ;

pN0 – нет признаков МТС поражения регионарных ЛУ;

pN1 – МТС в одном ЛУ на стороне поражения 3 см или менее в наибольшем измерении без экстранодального распространения;

pN2a – МТС в одном ЛУ на стороне поражения до 3 см в наибольшем измерении с экстранодальным распространением или МТС более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения;

pN2b – МТС в нескольких ЛУ на стороне поражения не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения;

pN2c – МТС в ЛУ с обеих сторон или с противоположной стороны не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения;

pN3a – МТС в ЛУ более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения;

pN3b – МТС в одном ЛУ более 3 см в наибольшем измерении с экстранодальным распространением, или в нескольких ЛУ на стороне поражения, или в ЛУ с противоположной стороны или с обеих сторон с экстранодальным распространением.

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
IVB	T4b	Любая N	M0
	Любая T	N3	M0
IVC	Любая T	Любая N	M1

Диагностика

Диагноз ЗНО слюнных желез устанавливается на основании:

- 1) анамнестических данных;
- 2) физикального обследования, включающего тщательный клинический осмотр, орофарингоскопию, оценку функции мимической мускулатуры, конфигурации лица, бимануальную пальпацию образования, прилежащих тканей и регионарных ЛУ;
- 3) цитологического исследования ТАБ (первичной опухоли, увеличенных или подозрительных ЛУ);
- 4) патолого-анатомического исследования операционного материала;
- 5) инструментальных обследований, включая УЗИ мягких тканей лица и шеи, КТ и/или МРТ лицевого черепа и шеи с контрастированием, рентгенографию органов грудной клетки (при аденокистозном показано КТ грудной клетки). Для достижения наиболее полной оценки локо-регионарного распространения опухолевого процесса исследование должно включать структуры начиная от основания черепа до ключиц.

Диагностика МТС в ЛУ шеи осуществляется любым из методов визуализации (КТ или МРТ), подходящего для оценки первичной опухоли.

При множественных МТС в ЛУ шеи, МТС в нижней трети шеи, высокозлокачественных опухолях обосновано выполнение КТ органов грудной клетки или ФДГ ПЭТ/КТ, особенно в случаях, когда планируется начать лечение хирургического вмешательства или ЛТ по радикальной программе. Если ФДГ ПЭТ/КТ не проводится, следует выполнить КТ грудной клетки для оценки наличия легочных МТС, а также поражения ЛУ средостения. Нативная КТ грудной клетки может быть достаточной для скрининга паренхиматозных МТС в легких.

При клинических данных, указывающих на возможность появления отдаленных МТС должно быть выполнено целенаправленное обследование КТ или МРТ. ФДГ ПЭТ/КТ может дополнять или заменять другие методы визуализации перед любым лечением рецидивирующего/рефрактерного

заболевания с целью диагностики отдаленных МТС или метастазных опухолей, которые могут существенно повлиять на выбор метода лечения.

Общие принципы лечения

Хирургическое удаление опухоли является ведущим компонентом радикального лечения ЗНО слюнных желез. Программа лечения строится с учетом ряда факторов, связанных с пациентом (возраст, пол, сопутствующие заболевания, степень операционного риска) и опухолью (гистологический тип и степень злокачественности опухоли, стадия заболевания (TNM), размеры, локализация опухоли, наличие или отсутствие поражения лицевого нерва, инвазия опухолью сосудов, костей, склонность к метастазированию). Ведущими из этих факторов в формировании адекватной программы лечения (последовательность лечебных воздействий, вид и объем хирургического вмешательства) являются, в первую очередь, гистологический тип, степень злокачественности и распространение опухолевого процесса, а также размеры и локализация опухоли.

При I–II стадиях низкоклеточных опухолей (низкоклеточная мукоэпидермоидная карцинома, ацинозноклеточная карцинома) радикальное хирургическое вмешательство является самостоятельным методом лечения. При опухолях промежуточной и высокой злокачественности (мукоэпидермоидная карцинома, аденокарцинома, аденокистозная карцинома, злокачественная смешанная опухоль, недифференцированная карцинома и плоскоклеточная карцинома) лечение комбинированное (операция + ЛТ или ХЛТ). Шейная лимфодиссекция показана при наличии МТС в регионарных ЛУ.

ЛТ применяется в самостоятельном виде исключительно при лечении нерезектабельных опухолей или в случае отказа пациента от операции. ХТ и ХЛТ могут быть использованы в отдельных группах пациентов с первично нерезектабельными опухолями, локорегионарными рецидивами, отдаленными метастазами, а также при наличии резидуальной опухоли или прогностически неблагоприятных факторов (промежуточная и низкая степень дифференцировки, метастазы в лимфатических узлах, инвазия в лицевой нерв, периневральная/лимфатическая/сосудистая инвазия).

Неходжскинские лимфомы слюнных желез лечатся в соответствии с разработанными для них стандартами. Принципы лечения других неэпителиальных ЗНО слюнных желез не отличаются от таковых при иных локализациях указанных нозологий.

Хирургическое лечение

Все хирургические вмешательства по поводу ЗНО слюнных желез выполняются под общей анестезией. Радикальным хирургическим вмешательством при ЗНО околоушных слюнных желез является паротидэктомия с/или без сохранения лицевого нерва. Субтотальная резекция околоушной слюнной железы выполняется при клинически доброкачественном течении и отсутствии убедительных данных за злокачественный характер

опухоли при дооперационной морфологической верификации: опухоль поверхностной доли небольших размеров (T1-T2), неспаивая с подлежащими тканями, медленно растущая, без вовлечения лицевого нерва и МТС в ЛУ; при низкоккачественных опухолях околоушной слюнной железы (низкоккачественная мукоэпидермоидная карцинома, ацинозноклеточная карцинома). В этом случае необходим интраоперационный контроль радикальности хирургического вмешательства. При наличии прогностически неблагоприятных факторов (промежуточная и низкая степень дифференцировки, МТС в ЛУ, инвазия в лицевой нерв, периневральная/лимфатическая/сосудистая инвазия) показана послеоперационная ЛТ.

Опухоли поднижнечелюстной и подъязычной слюнных желез удаляются единым блоком с содержимым поднижнечелюстного треугольника. Местнораспространенные опухоли требуют резекции всех вовлеченных структур (кожа, мышцы, нервы, нижнечелюстная и височная кость).

При клинически негативных ЛУ в ходе выполнения паротидэктомии или удаления поднижнечелюстной слюнной железы обследуется первый лимфатический уровень. Увеличенные или подозрительные ЛУ направляются на срочное гистологическое исследование с целью определения необходимости и типа лимфодиссекции. При одиночных МТС и отсутствии экстранодального распространения предпочтение отдается модифицированным шейным лимфодиссекциям.

Оценка резектабельности.

Нерезектабельность подразумевает невозможностью технически выполнить радикальное хирургическое вмешательство:

- значительное поражение крыловидно-нёбной ямки, выраженный тризм из-за инфильтрации опухолью крыловидных мышц;
- макроскопическое распространение опухоли на основание черепа (например, эрозия крыловидных пластинок или основной кости, расширение овального отверстия и др.);
- инвазия (охват) опухолью стенки общей или внутренней сонной артерии (данным КТ и МРТ);
- непосредственное распространение опухоли из регионарных ЛУ на предпозвоночную фасцию или шейные позвонки.

Первичная опухоль может считаться хирургически излеченной путем радикального удаления с использованием принятых критериев адекватного иссечения:

- резекция опухоли единым блоком (en bloc);
- резекцию следует планировать на основе размеров первичной опухоли, установленной клиническим обследованием и тщательной интерпретацией данных изображений методов медицинской визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ);
- при наличии МТС в ЛУ шеи одновременно с удалением первичной опухоли выполняется лечебная лимфодиссекция.

Адекватное удаление определяется как расстояние от края резекции до макроскопически видимой опухоли ≥ 2 см или отрицательный край замороженного среза. Интраоперационное срочное морфологическое исследование рекомендуется в следующих случаях: макроскопически свободный от опухоли край резекции составляет < 2 см, невозможно определить линию резекции в связи с нечеткой границей опухоли или имеется подозрение на наличие резидуальной опухоли. Края резекции можно оценить по удаленному макропрепарату или отдельных участков тканей из ложа опухоли с правильным ориентированием. Чистый край определяется как расстояние от инвазивного края опухоли до края резекции ≥ 5 мм. Близкий край определяется как расстояние от инвазивного края опухоли до края резекции < 5 мм. Первичную опухоль следует помечать таким образом, чтобы врач-патологоанатом мог адекватно оценить ориентацию препарата.

По усмотрению врача-хирурга выполняется пластика с применением местных/регионарных лоскутов, свободных лоскутов, расщепленного кожного лоскута или других лоскутов с/без реконструкции нижней челюсти.

Сохранение лицевого нерва

До операции должно быть четко выяснено функциональное состояние нерва, поскольку частичный или полный паралич может быть обусловлен инвазией опухоли. Если опухоль не окружает нерв циркулярно и отсутствует периневральная инвазия, возможно проведение нервсохраняющих операций.

В случае если опухоль прилежит к двигательному или сенсорному нерву следует выделить нерв в проксимальном и дистальном направлениях и выполнить его резекцию до получения чистого края. Доказано, что для получения ткани, свободной от опухоли, полезна диагностика проксимального и дистального краев нерва методом замороженных срезов (срочное патолого-анатомическое исследование операционного материала). При вынужденном пересечении нерва предпочтительно выполнять одномоментную реконструкцию резецированного участка нерва.

Лучевая терапия

При первично резектабельных ЗНО слюнных желез преимущество имеет послеоперационная лучевая терапия в дозе 60-70 Гр, которая всегда проводится при высокозлокачественных опухолях. Кроме того, показанием к ее проведению является наличие резидуальной опухоли, периневральная или перилимфатическая инвазия, экстракапсулярное распространение опухоли, удаление опухолей глубокой доли околоушной слюнной железы, распространяющихся на парафарингеальное пространство, МТС в железе или регионарных ЛУ, рецидив опухоли. После удаления аденокистозной карциномы объем облучения должен включать зоны локализации соседних черепно-мозговых нервов из-за возможного периневрального распространения опухоли. При проведении послеоперационной ЛТ на ложе удаленной опухоли подводится СОД 60-70 Гр, на регионарные ЛУ СОД 50 Гр.

При лучевом лечении (паллиативное лечение) ЗНО слюнных желез по радикальной программе на первичный опухолевый очаг и МТС в шейных ЛУ подводится СОД 70 Гр, на неизмененные регионарные ЛУ при высокозлокачественных опухолях СОД 50 Гр.

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

Лекарственное лечение

Принципы ХТ аналогичны принципам, применяемым при местнораспространенных опухолях полости рта. При выборе схемы лечения необходимо учитывать устойчивость аденокистозной карциномы к таксанам.

Предпочтительные режимы ХТ:

доксорубицин 60 мг/м² внутривенно в течение 20-30 мин +цисплатин 40 мг/м² внутривенная инфузия 1-й и 8-й день, интервалы между курсами 3 недели;

паклитаксел 175 мг/м² внутривенно, затем карбоплатин АUC 5-6 внутривенно в 1-й день, интервалы между курсами 3 недели;

доксорубицин 50 мг/м² в 1 день + блеомицин 15 мг в/в в 1-5-й дни + цисплатин 20 мг/м² 1-5-й дни каждые 3 недели;

Дополнительными (альтернативными) режимами ХТ являются:

доксорубицин 60 мг/м² 1-й день + цисплатин 40 мг/м² 1-й день каждые 3 недели;

доксорубицин 30 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели;

паклитаксел 60–80 мг/м² в/в еженедельно + карбоплатин АUC-2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности;

Кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать 450–500 мг/м², количество курсов ХТ зависит от эффекта и переносимости проводимого лечения.

Лечение в зависимости от стадии

I–II стадии (низкозлокачественные опухоли).

Хирургическое лечение.

I–II стадии (средне/высокозлокачественные опухоли)

Радикальное хирургическое вмешательство на первичном очаге + послеоперационная дистанционная ЛТ на ложе удаленной опухоли в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) + облучение регионарных ЛУ на стороне пораженной железы в СОД 50 Гр (РОД 2 Гр).

III–IV стадии (резектабельные).

Удаление опухоли + радикальная шейная лимфодиссекция на стороне опухоли (при N+) + послеоперационная ЛТ на ложе удаленной опухоли в СОД 60–70 Гр и область регионарных ЛУ на стороне поражения в СОД 50–60 Гр.

При наличии опухоли в крае отсечения, умеренной и низкой степени дифференцировки, невральнoй/периневральнoй инвазии, МТС с экстракапсуляр-

ным распространением, лимфатической/сосудистой инвазии может проводиться одновременная химиотерапия ХТ с цисплатином и ЛТ на ложе удаленной опухоли в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных ЛУ на стороне поражения в СОД 50–60 Гр.

Лечение нерезектабельных опухолей.

Одновременная ХТ с цисплатином и ЛТ на ложе опухоли в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 50-60 Гр (при больших МТС до 70 Гр) или дистанционная ЛТ на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр и регионарные ЛУ в СОД 50–60 Гр (при больших МТС до 70 Гр). При низкоккачественных опухолях (N0) регионарные ЛУ не облучают. Если после завершения лечения опухоль стала резектабельной, возможно выполнение радикального хирургического вмешательства.

Лечение после неполного удаления и рецидивов опухоли

Лечение ЗНО слюнных желёз после ранее выполненного удаления в неадекватном объеме начинают после пересмотра микропрепаратов, КТ или МРТ оставшейся части железы, органов грудной и брюшной полостей. При отсутствии данных о наличии резидуальной опухоли после хирургического лечения проводится ЛТ. При наличии резидуальной опухоли предпочтительно выполнение радикального хирургического вмешательства с последующим проведением послеоперационной ЛТ. В случае невозможности выполнения хирургического вмешательства или отказа пациента проводится ЛТ по радикальной программе или одновременная ХЛТ с цисплатином. При нерезектабельных процессах проводится ЛТ, ХЛТ или ХТ.

При резектабельных рецидивах проводится комбинированное лечение. У отдельных пациентов может рассматриваться вопрос о хирургическом удалении отдаленных МТС. При нерезектабельных или метастатических процессах проводится лучевое, химиолучевое лечение или химиотерапия. Целесообразно определение экспрессии HER2 и, при наличии экспрессии, рассмотрение вопроса о назначения трастузаумаба в сочетании с таксан-содержащей ХТ мультидисциплинарным консилиумом специалистов онкологического учреждения. Возможно назначение антиандрогенов при позитивной экспрессии андрогенов при метастатических опухолях.

Медицинская реабилитация

Пациентам со ЗНО слюнных желез, которым планируется хирургическое лечение, показано проведение лечебной физкультуры на предоперационном этапе с целью уменьшения частоты послеоперационных осложнений и развития лимфатического отека. Нутритивно-метаболическая реабилитация в предоперационном периоде рекомендована при наличии снижении веса за последние 3 месяца (потеря 10% и более), индексе массы тела менее 18,5 кг/м², ухудшении возможности приема пищи за последнюю неделю, низкого объема пищи (калорийность менее 1500 ккал/сутки). Предпочтительный способ нутритивной поддержки – сиппинг. При невозможности или неадекватности

перорального питания необходима установка назогастрального зонда или наложение временной чрескожной (перкутанной) эндоскопической гастростомы). При сохраненном акте глотания и отсутствия опасности аспирации показано естественное питание.

При хирургическом лечении пациента рекомендовано выполнение протоколов Fast track rehabilitation («быстрый путь») и Enhanced recovery after surgery (ускоренное восстановление после операции), в которые входит комплексное обезболивание, раннее начало энтерального питания, отказ от рутинного использования катетеров и дренажей, ранняя активизация пациентов с первых-вторых послеоперационных суток.

Для улучшения функциональных результатов лечения необходима комплексная реабилитация, включающая: физиотерапию, ЛФК, методы психологической коррекции, чрескожную электростимуляцию, фонопедические техники. При ограничении подвижности височно-нижнечелюстного сустава всем пациентам после проведения хирургического лечения рекомендованы упражнения, регулирующие степень открытия рта (статические, динамические упражнения и упражнения на сопротивление).

При развитии вторичного лимфатического отека тканей лица и шеи в качестве ведущего метода лечения рекомендуется массаж шеи, волосистой части головы и лица, низкочастотная магнитотерапия в сочетании с полной противоотечной терапией.

С целью уменьшения выраженности ранних лучевых реакций со стороны слизистой оболочки ротовой полости и кожи через 3 дня после начала ЛТ обосновано применение низкоинтенсивной лазеротерапии. Для лечения периферической полинейропатии, возникшей на фоне ХТ, возможно использование низкочастотной магнитотерапии и чрескожной электростимуляции.

Организация диспансерного наблюдения

Задачей диспансерного наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала химиотерапии или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов, рецидивных опухолей, а также выявление метастатических опухолей.

В течение первого года после завершения лечения пациенты требуют осмотра каждые 1–2 мес. С второго по пятый годы контрольное обследование осуществляется каждые 4–6 мес. и далее каждые 6–12 мес. Один раз в год выполняется рентгенография органов грудной клетки (при аденокарциноме слюнных желез рекомендуется КТ грудной клетки). МРТ лицевого черепа и шеи рекомендуется осуществлять каждые 4–6 мес. в течение двух лет. УЗИ шеи, околоушной и подчелюстных областей выполняется один раз в 3 мес. Пальпаторное обследование губы, языка, щек, тканей дна ротовой полости, орофарингоскопия, регионарных ЛУ выполняется при каждом контрольном осмотре. После проведения ЛТ на область шеи осуществляется контроль функции щитовидной железы через 1, 2 и 5 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи / А.И. Пачес. – М. : Медицина, 2000. – 479 с.
2. Выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями слюнных желез в зависимости от молекулярного профиля опухоли / С.И. Кутукова [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2020. — Т 10, №3. – С. 65–71.
3. Комплексный подход к реабилитации больных с нарушением функции лицевого нерва после тотальной паротидэктомии / Е.Л. Чойнзонов [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т.9, №2. – С. 66–70.
4. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. / A.D. Colevas [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2018. – Vol. 16, №5. – P. 479–490.
5. Adjuvant therapy in major salivary gland cancers: analysis of 8580 patients in the National Cancer Database / S. Cheraghlou [et al.] // Head Neck. – 2018. – Vol. 40. – P.1343–1355.
6. Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline / L. Jessica [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2021. – Vol.39. – P. 1909–1941.
7. Even, C. New approaches in salivary gland carcinoma / C. Even, N. Baste, M. Classe // Curr. Opin. Oncol. – 2019. – Vol.31, №3. – P.169 – 174.

Учебное издание

Жуковец Александр Геннадьевич

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 26.06.2023. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,5. Уч.- изд. л. 1,14. Тираж 50 экз. Заказ 140.

Издатель и полиграфическое исполнение –

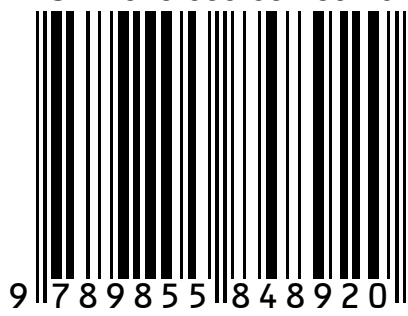
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп.3.

ISBN 978-985-584-892-0



9 7 8 9 8 5 5 8 4 8 9 2 0