

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-177-185

Эпителиальные злокачественные опухоли околоушных слюнных желез у детей и подростков

М.П. Калинина, Н.С. Грачев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В статье представлены данные об эпителиальных злокачественных опухолях околоушных слюнных желез у детей и подростков. Приведены историческая справка и современная классификация, предложенная Всемирной организацией здравоохранения в 2022 г. Представлена эволюция методов хирургического и нехирургического лечения, применяемых в детской онкологии.

Ключевые слова: эпителиальные злокачественные опухоли слюнных желез, околоушная слюнная железа, дети, подростки

Калинина М.П. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (4): 177–85. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-177-185

Epithelial malignant tumors of the parotid salivary glands in children and adolescents

М.П. Kalinina, N.S. Grachev

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The article provides data on epithelial malignant tumors of the parotid salivary glands in children and adolescents. We present a historical background and modern classification proposed by the World Health Organization in 2022. We present the evolution of surgical and non-surgical treatment methods used in pediatric oncology.

Key words: epithelial malignant tumors of the salivary glands, parotid salivary gland, children, adolescents

Kalinina M.P., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2023; 22 (4): 177–85. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-177-185

Поражения слюнных желез у детей – редкая патология и актуальная проблема челюстно-лицевой хирургии и онкологии. До 75–80% поражений слюнных желез имеют доброкачественную природу [1]. Злокачественные образования составляют 1–8% опухолей головы и шеи у детей и занимают 4-е место после образований носоглотки, кожи и щитовидной железы [2, 3]. Среди всех слюнных желез околоушная (ОСЖ) наиболее часто подвергается злокачественным поражениям, этот показатель составляет 72% [4]. О редкости данной патологии у детей и подростков говорят небольшие по численности группы больных, как у J.S. Jensen и соавт., которые в группу ретроспективного анализа за 25 лет включили 70 пациентов в возрасте до 24 лет [5]. В мультицентровом исследовании американских коллег лишь 3,7% пациентов с мукоэпидермоидной карциномой (МЭК) были в возрасте до 18 лет [6]. Алгоритм обследования и тактика лечения детей и подростков долгое время основывались на общих рекомендациях для взрослых пациентов [7]. Использование такого подхода и разработка рекомендаций для детей и подростков стали возможны в рамках работы Европейской иссле-

довательской группы по изучению редких опухолей у детей (The European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors) [8].

Классификация образований слюнных желез

Поражения слюнных желез – гетерогенная группа заболеваний, представленная разнообразием морфологических, фенотипических и генетических вариантов и форм. Подобное многообразие не встречается ни в одном другом органе или системе организма человека [9]. Первая классификация поражений слюнных желез была предложена в 1972 г. в Женеве и включала 11 нозологий. Первоначально выделяли 3 категории: эпителиальные, неэпителиальные и неклассифицируемые опухоли [10]. Согласно 4-му изданию (2017 г.), все новообразования слюнных желез делились на 2 категории в зависимости от источника опухолевых клеток: эпителиальные и неэпителиальные и злокачественные и доброкачественные.

В 2022 г. в 5-м издании классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) произошла революция в отношении образований слюнных желез [11]. В рамках современной классификации не рассматриваются образования, имеющие типичную

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 13.10.2023
Принята к печати 15.11.2023

Контактная информация:

Калинина Маргарита Павловна, врач-оториноларинголог отделения онкологии и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: lormp@yandex.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 13.10.2023
Accepted 15.11.2023

Correspondence:

Margarita P. Kalinina, an otorhinolaryngologist at the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: lormp@yandex.ru

локализацию в области железы и прилежащих тканей, такие как гемангиомы, лимфомы и саркомы. Эти нозологии подробно описаны в соответствующих главах. В настоящее время выделяют 4 группы: ненеопластические эпителиальные поражения, доброкачественные и злокачественные эпителиальные опухоли и мезенхимальные опухоли, специфические для слюнных желез [11] (таблица 1).

В классификации 2022 г. появились новые гистологические подтипы злокачественных образований: микросекреторная, полиморфная и склерозирующая микрокистозная аденокарциномы. Среди доброкачественных образований эпителиальной природы: кератоцистома, аденома вставочных и исчерченных протоков [11].

В издании ВОЗ 2022 г. «Опухоли у детей» нет отдельной главы с классификацией поражений

слюнных желез. Они рассматриваются в разделе «Опухоли головы и шеи» и представлены рядом наиболее встречаемых нозологий: плеоморфная аденома, МЭК, ацинарно-клеточная карцинома и сиалобластома [12].

Проведение молекулярной диагностики приобрело широкое распространение в мире. В ряде случаев выявлены характерные опухоль-специфические перестройки. Они стали молекулярной основой определения подтипа у ряда опухолей [11] (таблица 2).

Биологическое поведение опухоли внутри одного подтипа неодинаково, они могут быть представлены различными гистологическими вариантами низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности. Стратификация по группам риска разработана, согласно 5-му пересмотру, для МЭК, ацинарно-клеточной, аденокистозной карцином и ряда других [11].

Таблица 1

Классификация поражений слюнных желез ВОЗ, 5-й пересмотр, 2022 г.

Table 1

The WHO classification of salivary gland neoplasms, the 5th edition, 2022

Неопластические эпителиальные поражения Non-neoplastic epithelial lesions	Доброкачественные эпителиальные опухоли Benign epithelial tumors	Злокачественные эпителиальные опухоли Malignant epithelial tumors	Мезенхимальные опухоли, специфические для слюнных желез Mesenchymal tumors specific to the salivary glands
Нодулярная онкоцитарная гиперплазия Nodular oncocyctic hyperplasia	Плеоморфная аденома Pleomorphic adenoma	Мукоэпидермоидная карцинома Mucoepidermoid carcinoma	Сиалолипома Sialolipoma
Лимфоэпителиальный сиалоаденит Lymphoepithelial sialadenitis	Базальноклеточная аденома Basal cell adenoma	Аденокистозная карцинома Adenoid cystic carcinoma	
	Каналикулярная аденома Canalicular adenoma	Ацинарно-клеточная карцинома Acinic cell carcinoma	
	Опухоль Вартина Warthin tumor	Секреторная карцинома Secretory carcinoma	
	Онкоцитомы Oncocytoma	Микросекреторная аденокарцинома Microsecretory adenocarcinoma	
	Миоэпителиома Salivary gland myoepithelioma	Полиморфная аденокарцинома Polymorphous adenocarcinoma	
	Цистаденома Cystadenoma	Гиалинизирующий светлоклеточный рак Hyalinizing clear cell carcinoma	
	Сиаладенома Sialadenoma	Внутрипротоковая карцинома Intraductal carcinoma	
	Протоковые папилломы Ductal papillomas	Рак протоков слюнных желез Salivary duct carcinoma	
	Лимфаденома Lymphadenoma	Миоэпителиальная карцинома Myoepithelial carcinoma	
	Аденома слюнных желез Sebaceous adenoma	Эпителиально-миоэпителиальная карцинома Epithelial-myoepithelial carcinoma	
	Аденома вставочных протоков Intercalated duct adenoma	Склерозирующая микрокистозная аденокарцинома Sclerosing microcystic adenocarcinoma	
	Аденома исчерченных протоков Striated duct adenoma	Карцинома в плеоморфной аденоме Carcinoma ex pleomorphic adenoma	
	Склерозирующая поликистозная аденома Sclerosing polycystic adenoma	Карциносаркома Carcinosarcoma	
	Кератоцистома Keratocystoma	Аденокарцинома слюнных желез Sebaceous adenocarcinoma	
		Лимфоэпителиальная карцинома Lymphoepithelial carcinoma	
		Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	
		Сиалобластома Sialoblastoma	
		Карцинома слюнных желез без дополнительных уточнений Salivary gland carcinoma, NOS	

Таблица 2

Генетические перестройки, включенные в определение подвида опухолей

Table 2

Gene rearrangements included in the definition of salivary gland tumors

Наименование опухоли Tumor type	Генетическая перестройка Gene rearrangement	Частота встречаемости Prevalence
Мукоэпидермоидная карцинома Mucoepidermoid carcinoma	<i>CRTC1–MAML2</i> -перестройка <i>CRTC1–MAML2</i> fusion	40–90%
Аденокистозная карцинома Adenoid cystic carcinoma	<i>MYB</i> -перестройка/активация/амплификация <i>MYB</i> fusion/activation/amplification	~80%
Гиалинизирующая светлоклеточная карцинома Hyalinizing clear cell carcinoma	<i>EWSR1–ATF1</i> -перестройка <i>EWSR1–ATF1</i> fusion	93%
	<i>EWSR1–CREM</i> -перестройка <i>EWSR1–CREM</i> fusion	< 5%
Секреторная карцинома Secretory carcinoma	<i>ETV6–NTRK3</i> -перестройка <i>ETV6–NTRK3</i> fusion	> 90%
	<i>ETV6–RET</i> -перестройка <i>ETV6–RET</i> fusion	2–5%
Муцинозная аденокарцинома Mucinous adenocarcinoma	<i>AKT1 E17K</i> -мутации <i>AKT1 E17K</i> mutations	100%
	<i>TP53</i> -мутации <i>TP53</i> mutations	88%

Возрастные особенности и клиническая картина

В литературном обзоре может встречаться термин «неэпителиальные злокачественные опухоли», используемый ранее. Для детей эта группа представлена мягкоткаными саркомами, что часто приводило к ошибочному мнению о преобладании более агрессивных форм опухолей слюнных желез у детей. В первой декаде жизни преобладают мезенхимальные опухоли, во второй декаде типичные представители – доброкачественные и злокачественные опухоли эпителиальной природы [13]. Эпителиальные злокачественные опухоли – группа медленно растущих образований в околоушно-жевательной области или полости рта, которые длительное время остаются недиагностированными, в среднем около 8–12 мес [14]. Это обусловлено следующими причинами: анатомическим строением области, стертой клинических проявлений и незначительным болевым синдромом. Основные жалобы пациентов неспецифичны: наличие образования в околоушно-жевательной области – 99%, болезненность в области опухоли – 22% и парез лицевого нерва – 7% [4]. По гистологическим типам у детей и подростков до 53% занимает МЭК, реже встречаются ацинарно-клеточная карцинома – 29% и аденокистозная карцинома – 5% [4]. Ввиду редкости патологии у детей статистически значимые данные можно привести в отношении МЭК как основного представителя группы. Средний возраст пациентов составляет 14 лет, с некоторым преобладанием лиц женского пола, соотношение составляет 1,4:1 [2, 4, 15, 16]. МЭК у детей в 87% случаев представлена опухолями с низким и промежуточным потенциалом злокачественности [4].

Классификация и стадирование как у детей, так и у взрослых основаны на системе TNM. У подростков преобладают размеры первичного очага от 2 до 4 см (T2 по ВОЗ), что составляет 28,5%, у взрослых же данный показатель достигает 20,2% [6].

Общая 5-летняя выживаемость составляет 93%, а безрецидивная – 82%. В среднем рецидив отмечается

через 1 год и 1 мес после хирургического лечения [4]. В своем исследовании A. Ullah и соавт. (2023 г.) отмечают, что смертность среди педиатрического населения составляет не более 5,5%, у взрослых – 28,6% [6].

Методы инструментальной диагностики

Диагностика образований ОСЖ часто бывает затруднена за счет медленного роста, редкости патологии и низкой осведомленности врачей разных специальностей [17]. Отсутствие ионизирующего излучения при обследовании детей имеет свои преимущества. Проведение ультразвукового исследования (УЗИ) не требует полной неподвижности пациента и позволяет избежать анестезиологического пособия [18]. Вместе с тем использование ультразвукового сканирования может быть лимитировано глубиной поражения, вовлечением основания черепа, не позволяет уточнить поражение черепно-мозговых нервов [19]. По данным рекомендаций Американской ассоциации онкологов, на первом этапе необходимо проведение ультразвуковой диагностики. При подозрении на злокачественное образование ее необходимо дополнить компьютерной томографией (КТ) с контрастным усилением и/или магнитно-резонансной томографией (МРТ) первичного очага [7]. Проведение КТ и/или МРТ показано вне зависимости от возраста пациента. Ни один из методов визуализации не может быть решающим при проведении дифференциального диагноза между доброкачественными и злокачественными образованиями, но может давать дополнительные характеристики опухоли, косвенно указывающие на ее природу [20–23]. Проведение КТ с контрастным усилением или МРТ необходимо при поражении лимфоузлов шеи, наличии признаков вовлечения черепно-мозговых нервов, для уточнения истинного распространения образования, а также при планировании оперативного вмешательства. Допустимо использование обоих методов для

планирования хирургического лечения при подозрении на инвазию основания черепа и/или поражение черепно-мозговых нервов. Проведение КТ с контрастным усилением абсолютно показано при поражении костных структур [7]. Основным преимуществом проведения КТ перед МРТ или УЗИ является возможность выявить эрозивное поражение височной кости, основания черепа, нижней и верхней челюстей [24]. Проведение МРТ с контрастным усилением и диффузией показано при подозрении на периневральную инвазию и/или при поражении основания черепа, внутрипаротидных лимфоузлов и шеи. Этот метод имеет неоспоримые преимущества при интракраниальном распространении [21, 25–27]. Диффузионно-взвешенные изображения при МРТ-сканировании позволяют с большей долей вероятности установить злокачественный диагноз [28–30]. Проведение КТ грудной клетки необходимо для опухолей с высоким потенциалом злокачественности [31].

Проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой на начальных стадиях опухолей слюнных желез не дает преимуществ. Это исследование не обеспечивает точного анатомического распространения опухолевого узла, необходимого для предоперационной оценки [32]. Преимущество ПЭТ может быть реализовано на поздних стадиях для уточнения регионарного и отдаленного метастазирования [33, 34]. Использование ПЭТ в качестве дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными образованиями нецелесообразно [35].

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием позволяет провести дифференциальную диагностику между злокачественными и доброкачественными образованиями. Она признана минимально инвазивным и эффективным способом диагностики [36–41]. При проведении дифференциальной диагностики между злокачественными и доброкачественными образованиями ее чувствительность составляет 80%, а специфичность – 97%. В исследованиях различных авторов эти цифры переменны: 57–86% и 87–100% соответственно [42].

Данные цитологического исследования позволяют определить объем оперативного вмешательства и необходимость выполнения шейной лимфодиссекции. А.С. Lin и соавт. и D.F. Eytan и соавт. отмечают увеличение объема резекции с 31 до 71% случаев, основываясь на полученных данных ТАБ [38, 43]. Малое количество структурных элементов или низкая клеточность препарата создают сложности в интерпретации полученных результатов, характерные для других органов и тканей [44].

Проведение толстоигольной биопсии (core needle biopsy, CNB) оправдано для опухолей малых слюнных желез или при недиагностической предшествующей ТАБ. Чувствительность составляет 94% и специфичность – 98%. Лишь в 1,2% случаев метод дает недиагностический результат [45, 46]. Данная техника считается более агрессивной, что может приводить к развитию таких незначительных осложнений, как гематома [47]. В исследованиях E.V. Romano применяется комбинированный подход: выполнение CNB при неэффективности ТАБ приводит к увеличению чувствительности и установлению диагноза [48].

Заключение цитологического исследования не содержит точный морфологический диагноз, в нем указывается риск злокачественного образования (risk of malignancy). Вместе с тем появилась возможность одновременно провести дополнительные исследования, такие как иммуногистохимические или молекулярные [49, 50]. Миланская система интерпретации результатов цитологического исследования (Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology, MSRSGC) общепризнана и широко используется при поражениях слюнных желез [51]. Конечным результатом оценки по данной системе является определение поражения к одной из категорий: недиагностический материал, неопухолевый, атипичный неуточненной значимости, подозрительный на злокачественный процесс и злокачественная природа образования. Новообразования подразделяются на доброкачественные, с неуточненным/неопределенным злокачественным потенциалом и злокачественные. Для последней группы возможно установить степень злокачественности: низкую (low grade) или высокую (high grade) [52]. Стандартизация протокола по MSRSGC позволяет снизить вариабельность получаемых ответов и выявить опухоли с различным потенциалом злокачественности [53, 54]. Развитие молекулярных методов позволяет определить риск злокачественной опухоли, в ряде случаев установить конкретный диагноз [55]. Описанные методы потенциально приносят существенную помощь в установлении диагноза, но сложны для использования в рутинной практике [56–58].

Основные методы лечения

В настоящее время методы лечения злокачественных опухолей слюнных желез успешно развиваются. Лечение может быть хирургическим или комплексным с использованием различных видов лучевой, химио- и таргетной терапии. Основным методом лечения злокачественных эпителиальных опухолей слюнных желез как у детей, так и у взрослых является хирургический [6, 59]. Еще в 1986 г. R.H. Spiro сформулировал основные тезисы успешного лечения: радикальное удаление образований с

отсутствием опухоли в краях резекции и отдаленных метастазов [60]. По данным M. Zamani и соавт., 95% пациентов проводится хирургическое лечение, послеоперационная лучевая терапия требуется в 24% случаев [4]. По данным A. Ullah (2023 г.), в группе из более 2000 больных с МЭК изолированное оперативное лечение педиатрических пациентов имело место в 63,6% случаев, а среди взрослых – в 53,3%. Комбинированное лечение проведено в 26,1% и 29,6% случаев соответственно [6]. Несмотря на простоту и логичность утверждения R.H. Spiro, актуального более 35 лет, в настоящее время остается множество вопросов: резектабельность, радикальность и достаточность краев резекции, сохранение лицевого нерва.

Уровень развития микрохирургии головы и шеи относит опухоли T4b или наличие отдаленных метастазов к нерезектабельным [61]. Энуклеация опухоли приводит к продолженному росту или рецидиву и не может рассматриваться как метод лечения [62]. По мнению ASCO, рекомендация о проведении поверхностной частичной резекции образований ОСЖ до 4 см с низкой степенью злокачественности обладает низкой достоверностью [7]. Рандомизированных исследований, которые бы учитывали объем резекции при эпителиальных опухолях низкой степени злокачественности, нет, но имеется ряд ретроспективных. Клинически течение этих образований сходно с плеоморфными аденомами. Авторы считают, что необходимо обеспечить полное иссечение образования, при этом иссекать дополнительную ткань ОСЖ не требуется ввиду низкой скорости метастазирования [63].

Вопрос о радикальном объеме резекции тесно связан с понятием «край резекции». Минимальный, но при этом достаточный край резекции не определен. Сложности в этом вопросе связаны с отсутствием рандомизированных исследований, особенностями анатомии околоушно-жевательной области, основания черепа, а также различными гистологическими вариантами опухолей.

Е. Morse в своей работе показал, как меняется риск развития рецидива/продолженного роста в зависимости от края резекции для плоскоклеточного рака головы и шеи. При расстоянии более 1 мм нет статистически значимого различия между краем резекции и развитием рецидива [64] (таблица 3).

На ранних стадиях заболевания контроль над ним может обеспечить и узкий край резекции (менее 5 мм) при отсутствии перинеуральной или лимфоваскулярной инвазии [65–67]. Зависимость краев резекции от гистологического типа опухоли рассматривается в работах J. Zenga и соавт. Край резекции 2 мм в 90% случаев показал отсутствие локорегионарных рецидивов в течение 6 лет у пациентов с МЭК низкой или средней степени злокачественности

Таблица 3

Риск развития рецидива в зависимости от края резекции по E. Morse [62]

Table 3

The risk of recurrence depending on the resection margin according to E. Morse [62]

Край резекции Resection margin	Вероятность рецидива/ продолженного роста, % Probability of recurrence/ continued growth, %
Опухоль в крае Tumor cells at the resection margin	44
Край < 1 мм Resection margin of less than 1 mm	28
Край 1 мм 1-mm resection margin	17
Край 2 мм 2-mm resection margin	13
Край 3 мм 3-mm resection margin	13
Край 4 мм 4-mm resection margin	14,4
Край 5 мм 5-mm resection margin	11

при опухолях T1 и T2. В группе ацинарно-клеточных карцином лишь у 1 из 18 пациентов развился рецидив при подобном методе удаления, период наблюдения составил 64 мес [68]. Похожие результаты среди опухолей с низким и промежуточным потенциалом злокачественности показывают D. Stodulski и соавт. Безрецидивная выживаемость 32 пациентов составила 90,6% при крае более 1 мм, но менее 5 мм [67]. При любых видах рака с высоким потенциалом злокачественности или при поздних стадиях (T3–4) рекомендованный объем вмешательства – поверхностная резекция, с возможным увеличением до субтотальной или тотальной паротидэктомии. При распространенных формах (T3–4) оценивается не только размер первичного очага, но и поражение лимфатических узлов [69].

Проведение шейной лимфодиссекции до сих пор вызывает споры, по данным K. Ago и соавт., лишь 17% пациентов имеют регионарные метастазы [13]. Ее выполнение рекомендовано при опухолях T3 и T4 среди образований с высокой степенью злокачественности. В национальной базе National Cancer Database 26% пациентов имели поражение лимфатических узлов [63]. Методом многофакторного анализа Y.L. Wang и соавт. установили, что поражение лимфатических узлов было предиктором вовлечения крупных нервов, высокой степени злокачественности, лимфоваскулярной и экстракапсулярной инвазии [70].

До настоящего времени нет данных о значении профилактической лимфодиссекции шеи для контроля над заболеванием в случае проведения послеоперационной лучевой терапии.

Необходимость и уровень лимфодиссекции шеи для лечения различных видов рака ОСЖ в большей степени зависят от гистологического типа и стратификации риска. По данным ASCO (низкая степень доказательности), хирурги должны включать уровни

диссекции 2–4 в зависимости от локализации первичного очага. Возможно выполнение диссекции до уровней 1–5 для опухолей с высоким потенциалом злокачественности [7].

S. Ali и соавт. обнаружили, что коллекторы 2–3 (верхние и средние яремные лимфатические узлы) наиболее часто подвергаются поражению при цитологическом исследовании N0 [71]. C.M. Lim и соавт. опубликовали данные о высокой частоте поражения лимфоузлов 5-й группы у больных с инициальным поражением лимфоузлов до 82% [72].

Объем шейной лимфодиссекции для опухолей T3 и T4 высокой степени злокачественности при отсутствии инициального поражения лимфоузлов – уровни 2–5. При проведении терапевтической лимфодиссекции T3–4N+ – уровни 1–5 для опухолей с высоким потенциалом злокачественности.

Учитывая расположение лицевого нерва, хирургическое лечение следует проводить в специализированных центрах [8, 14]. Повреждение лицевого нерва ведет как к функциональным нарушениям, так и к эстетическому дефициту. По очевидным этическим причинам нет проспективных исследований, отражающих влияние резекции лицевого нерва на выживаемость, частоту продолженного роста или рецидива злокачественных опухолей слюнных желез. В настоящее время предпочтение отдается нервосберегающим методикам хирургического лечения с использованием нейрофизиологического мониторинга лицевого нерва у детей и подростков [8, 73]. Понимая важность «чистых» краев резекции, особенно в группе опухолей с высокой степенью злокачественности, следует принимать во внимание потенциальное нарушение эстетики и прогнозируемое снижение качества жизни. Пересечение лицевого нерва – это взвешенное решение, проводится лишь при его вовлечении в опухолевый процесс [7].

Роль химиотерапевтического лечения оценивается как достаточно противоречивая. Показанием к ее использованию является рецидив или метастатическое поражение, когда опции хирургического лечения и лучевой терапии исчерпаны [3, 8, 74].

Роль послеоперационной лучевой терапии неоднозначна. Учитывая, что в детском и подростковом возрасте опухоли имеют низкий и промежуточный потенциал злокачественности, ее использование было лимитировано. В настоящее время лучевая терапия рассматривается как важный инструмент в лечении злокачественных эпителиальных опухолей слюнных желез. По данным американских коллег, лучевая терапия используется практически в одина-

ковой доле случаев у детей (26,1%) и взрослых (29,6%) [6].

Показаниями к ее использованию считаются поздние стадии заболевания, нерезектабельность, поражение лимфатических узлов шеи, неблагоприятные гистологические признаки, такие как периневральная или сосудистая инвазия, наличие опухоли в краях резекции, высокий потенциал злокачественности [7, 75]. Использование лучевой терапии модулированной интенсивности (intensity-modulated radiation therapy) позволяет снизить повреждение окружающих тканей и минимизировать дозовую нагрузку [7]. Есть данные, что протонная терапия может иметь преимущества в отношении острой токсичности и дозовых характеристик [76].

Новая классификация поражений слюнных желез содержит данные и о молекулярно-генетических особенностях опухолей, что открывает возможности для проведения таргетной терапии, в том числе у детей [77, 78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные образования слюнных желез как у взрослых, так и у детей – редкая патология. За последние годы произошли изменения в понимании биологического поведения этих опухолей, они прослеживаются в обновленной классификации ВОЗ. Появились согласительные и рекомендательные документы по этой проблеме, в том числе у детей. Современная концепция лечения опухолей слюнных желез не отталкивается от гистологического типа, отправной точкой в выборе метода лечения является биологическое поведение новообразования. Это позволит в дальнейшем избегать неоправданного радикализма у пациентов с опухолями низкой степени злокачественности. Вместе с тем необходимо своевременно расширять объем хирургического вмешательства первичного очага и зон регионарного метастазирования при агрессивных формах, включать в схему лечения методики лучевой терапии и таргетные препараты.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kalinina M.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6839-3918>

Grachev N.S. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Литература

- Ethunandan M., Ethunandan A., Macpherson D.W., Conroy B., Pratt C. Parotid neoplasms in children: experience of diagnosis and management in a district general hospital. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32 (4): 373–7.
- De Ribeiro K.C.B., Kowalski L.P., Saba L.M.B., De Camargo B. Epithelial salivary glands neoplasms in children and adolescents: a forty-four-year experience. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39 (6): 594–600.
- Yoshida E.J., García J., Eisele D.W., Chen A.M. Salivary gland malignancies in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78 (2): 174–8.
- Zamani M., Grønhoj C., Schmidt Jensen J., von Buchwald C., Charabi B.W., Hjuler T. Survival and characteristics of pediatric salivary gland cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (3): e27543. DOI: 10.1002/pbc.27543
- Jensen J.S., Grønhoj C., Garset-Zamani M., Westergaard-Nielsen M., Bjørndal K., Kiss K., et al. Incidence and survival of salivary gland cancer in children and young adults in Denmark: A nation-wide study for the period 1990–2015. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2021; 143: 110637. DOI: 10.1016/j.ijporl.2021.110637
- Ullah A., Khan J., Waheed A., Karki N.R., Goodbee M., Yasinzai A.Q.K., et al. Mucoepidermoid Carcinoma of the Salivary Gland: Demographics and Comparative Analysis in U.S. Children and Adults with Future Perspective of Management. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (1): 250. DOI: 10.3390/cancers15010250
- Geiger J.L., Ismaila N., Beadle B., Caudell J.J., Chau N., Deschler D., et al. Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021; 39 (17): 1909–41.
- Surun A., Schneider D.T., Ferrari A., Stachowicz-Stencel T., Rascon J., Synakiewicz A., et al. Salivary gland carcinoma in children and adolescents: The EXPert/PARTNER diagnosis and treatment recommendations. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (S4). DOI: 10.1002/pbc.29058
- [Electronic resource] BlueBooksOnline. URL: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapter-content/52/53> (accessed 07.10.2023).
- Seifert G., Brocheriou C., Cardesa A., Eveson J.W. WHO International Histological Classification of Tumours Tentative Histological Classification of Salivary Gland Tumours. *Pathol Res Pract* 1990; 186 (5): 555–81.
- Skálová A., Hyrcza M.D., Leivo I. Update from the 5th Ed. of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands. *Head Neck Pathol* 2022; 16 (1): 40–53.
- [Electronic resource] IARC Publications Website – Paediatric Tumours. URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Paediatric-Tumours-2023> (accessed 06.10.2023).
- Aro K., Leivo I., Mäkitie A. Management of salivary gland malignancies in the pediatric population. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 22 (2): 116–20.
- Sultan I., Rodriguez-Galindo C., Al-Sharabati S., Guzzo M., Casanova M., Ferrari A. Salivary gland carcinomas in children and adolescents: A population-based study, with comparison to adult cases. *Head Neck* 2011; 33 (10): 1476–81.
- Laikui L., Hongwei L., Hongbing J., Zhixiu H. Epithelial salivary gland tumors of children and adolescents in west China population: a clinicopathologic study of 79 cases. *J Oral Pathol Med* 2008; 37 (4): 201–5.
- Liu B., Liu J.Y., Zhang W.F., Jia J. Pediatric parotid tumors: Clinical review of 24 cases in a Chinese population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76 (7): 1007–11.
- Lennon P., Silvera V.M., Perez-Atayde A., Cunningham M.J., Rahbar R. Disorders and Tumors of the Salivary Glands in Children. *Otolaryngol Clin North Am* 2015; 48 (1): 153–73.
- Rzepakowska A., Osuch-Wójcikiewicz E., Sobol M., Cruz R., Sielska-Badurek E., Niemczyk K. The differential diagnosis of parotid gland tumors with high-resolution ultrasound in otolaryngological practice. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274 (8): 3231–40.
- Zheng M., Plonowska K.A., Strohl M.P., Ryan W.R. Surgeon-performed ultrasound for the assessment of parotid masses. *Am J Otolaryngol* 2018; 39 (5): 467–71.
- Mitani Y., Liu B., Rao P.H., Borra V.J., Zafereo M., Weber R.S., et al. Novel MYBL1 Gene Rearrangements with Recurrent MYBL1–NF1B Fusions in Salivary Adenoid Cystic Carcinomas Lacking t(6;9) Translocations. *Clin Cancer Res* 2016; 22 (3): 725–33.
- Liu Y., Li J., Tan Y.R., Xiong P., Zhong L.P. Accuracy of diagnosis of salivary gland tumors with the use of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 119 (2): 238–45.e2.
- Paris J., Facon F., Pascal T., Chretien M.A., Moulin G., Zanaret M. Preoperative diagnostic values of fine-needle cytology and MRI in parotid gland tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262 (1): 27–31.
- Kato H., Kanematsu M., Watanabe H., Mizuta K., Aoki M. Salivary gland tumors of the parotid gland: CT and MR imaging findings with emphasis on intratumoral cystic components. *Neuroradiology* 2014; 56 (9): 789–95.
- Aulino J.M., Kirsch C.F.E., Burns J., Busse P.M., Chakraborty S., Choudhri A.F., et al. ACR Appropriateness Criteria® Neck Mass-Adenopathy. *J Am Coll Radiol* 2019; 16 (5): S150–60.
- Inohara H., Akahani S., Yamamoto Y., Hattori K., Tomiyama Y., Tomita Y., et al. The role of fine-needle aspiration cytology and magnetic resonance imaging in the management of parotid mass lesions. *Acta Otolaryngol* 2008; 128 (10): 1152–8.
- Alibek S., Zenk J., Bozzato A., Lell M., Grunewald M., Anders K., et al. The Value of Dynamic MRI Studies in Parotid Tumors. *Acad Radiol* 2007; 14 (6): 701–10.

27. Zheng Y., Xiao Z., Zhang H., She D., Lin X., Lin Y., et al. Differentiation between benign and malignant palatal tumors using conventional MRI: a retrospective analysis of 130 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018; 125 (4): 343–50.
28. Celebi I., Mahmutoglu A.S., Ucgul A., Ulusay S.M., Basak T., Basak M. Quantitative diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of parotid gland masses: A study with histopathological correlation. *Clin Imaging* 2013; 37 (2): 232–8.
29. Ma G., Zhu L.N., Su G.Y., Hu H., Qian W., Bu S.S., et al. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps for differentiating malignant from benign parotid gland tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275 (8): 2151–7.
30. Zhang Z., Song C., Zhang Y., Wen B., Zhu J., Cheng J. Apparent diffusion coefficient (ADC) histogram analysis: differentiation of benign from malignant parotid gland tumors using readout-segmented diffusion-weighted imaging. *Dentomaxillofac Radiol* 2019; 48 (7): 20190100. DOI: 10.1259/DMFR.20190100
31. Thariat J., Vedrine P.O., Orbach D., Marcy P.Y., Badoual C., Butori C., et al. Tumeurs malignes des glandes salivaires chez l'enfant. *Bull Cancer* 2011; 98 (7): 847–55.
32. Kim M.J., Kim J.S., Roh J.L., Lee J.H., Cho K.J., Choi S.H., et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for detecting neck metastasis in patients with salivary gland carcinomas: Preoperative planning for necessity and extent of neck dissection. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (3): 899–905.
33. Roh J.-L., Hwan Ryu C., Choi S.-H., Seung Kim J., Hyun Lee J., Cho K.-J., et al. Clinical Utility of 18F-FDG PET for Patients with Salivary Gland Malignancies. *J Nucl Med* 2007; 48 (2): 240–6.
34. Cermik T.F., Mavi A., Acikgoz G., Houseni M., Dadparvar S., Alavi A. FDG PET in detecting primary and recurrent malignant salivary gland tumors. *Clin Nucl Med* 2007; 32 (4): 286–91.
35. Kim B.S., Kim S.J., Pak K. Diagnostic value of metabolic heterogeneity as a reliable parameter for differentiating malignant parotid gland tumors. *Ann Nucl Med* 2016; 30 (5): 346–54.
36. Ashraf A., Shaikh A.S., Kamal F., Sarfraz R., Bukhari M.H. Diagnostic reliability of FNAC for salivary gland swellings: A comparative study. *Diagn Cytopathol* 2010; 38 (7): 499–504.
37. Carrillo J.F., Ramírez R., Flores L., Ramirez-Ortega M.C., Arrecillas M.D., Ibarra M., et al. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy in preoperative diagnosis of patients with parotid gland masses. *J Surg Oncol* 2009; 100 (2): 133–8.
38. Eytan D.F., Yin L.X., Maleki Z., Koch W.M., Tufano R.P., Eisele D.W., et al. Utility of preoperative fine needle aspiration in parotid lesions. *Laryngoscope* 2018; 128 (2): 398–402.
39. Fakhry N., Santini L., Lagier A., Dessi P., Giovanni A. Fine needle aspiration cytology and frozen section in the diagnosis of malignant parotid tumours. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43 (7): 802–5.
40. Gudmundsson J.K., Ajan A., Abtahi J. The accuracy of fine-needle aspiration cytology for diagnosis of parotid gland masses: a clinicopathological study of 114 patients. *J Appl Oral Sci* 2016; 24 (6): 561–7.
41. Altin F., Alimoglu Y., Acikalin R.M., Yasar H. Is fine needle aspiration biopsy reliable in the diagnosis of parotid tumors? Comparison of preoperative and postoperative results and the factors affecting accuracy. *Braz J Otorhinolaryngol* 2019; 85 (3): 275–81.
42. Schmidt R.L., Hall B.J., Wilson A.R., Layfield L.J. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Aspiration Cytology for Parotid Gland Lesions. *Am J Clin Pathol* 2011; 136 (1): 45–59.
43. Lin A.C., Bhattacharyya N. The Utility of Fine Needle Aspiration in Parotid Malignancy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136 (5): 793–8.
44. Baloch Z.W., LiVolsi V.A., Asa S.L., Rosai J., Merino M.J., Randolph G., et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36 (6): 425–37.
45. Schmidt R.L., Hall B.J., Layfield L.J. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided core needle biopsy for salivary gland lesions. *Am J Clin Pathol* 2011; 136 (4): 516–26.
46. Kim H.J., Kim J.S. Ultrasound-guided core needle biopsy in salivary glands: A meta-analysis. *Laryngoscope* 2018; 128 (1): 118–25.
47. Cho J., Kim J., Lee J.S., Chee C.G., Kim Y., Choi S.I. Comparison of core needle biopsy and fine-needle aspiration in diagnosis of malignant salivary gland neoplasm: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2020; 42 (10): 3041–50.
48. Romano E.B., Wagner J.M., Alleman A.M., Zhao L., Conrad R.D., Kreml G.A. Fine-needle aspiration with selective use of core needle biopsy of major salivary gland tumors. *Laryngoscope* 2017; 127 (11): 2522–7.
49. Griffith C.C., Pai R.K., Schneider F., Duvvuri U., Ferris R.L., Johnson J.T., et al. Salivary gland tumor fine-needle aspiration cytology: a proposal for a risk stratification classification. *Am J Clin Pathol* 2015; 143 (6): 839–53.
50. Wei S., Layfield L.J., LiVolsi V.A., Montone K.T., Baloch Z.W. Reporting of fine needle aspiration (FNA) specimens of salivary gland lesions: A comprehensive review. *Diagn Cytopathol* 2017; 45 (9): 820–7.
51. Rossi E.D., Faquin W.C., Baloch Z., Barkan G.A., Foschini M.P., Puztaszeri M., et al. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: Analysis and suggestions of initial survey. *Cancer Cytopathol* 2017; 125 (10): 757–66.
52. Farahani S.J., Baloch Z. Retrospective assessment of the effectiveness of the Milan system for reporting salivary gland cytology: A systematic review and meta-analysis of published literature. *Diagn Cytopathol* 2019; 47 (2): 67–87.
53. Park W., Bae H., Park M.H., Hwang N.Y., Sohn I., Cho J., et al. Risk of high-grade malignancy in parotid gland tumors as classified by the Milan System for Reporting

- Salivary Gland Cytopathology. *J Oral Pathol Med* 2019; 48 (3): 222–31.
54. Johnson D.N., Onenerk M., Krane J.F., Rossi E.D., Baloch Z., Barkan G., et al. Cytologic grading of primary malignant salivary gland tumors: A blinded review by an international panel. *Cancer Cytopathol* 2020; 128 (6): 392–402.
 55. Jo V.Y., Krane J.F. Ancillary testing in salivary gland cytology: A practical guide. *Cancer Cytopathol* 2018; 126: 627–42.
 56. Bishop J.A., Yonescu R., Batista D.A.S., Westra W.H., Ali S.Z. Cytopathologic features of mammary analogue secretory carcinoma. *Cancer Cytopathol* 2013; 121 (5): 228–33.
 57. Sun T., Akalin A., Dresser K., Fischer A.H., Zuo T. The Utility of MYB Immunohistochemistry (IHC) in Fine Needle Aspiration (FNA) Diagnosis of Adenoid Cystic Carcinoma (AdCC). *Head Neck Pathol* 2021; 15 (2): 389–94.
 58. Darras N., Mooney K.L., Long S.R. Diagnostic utility of fluorescence in situ hybridization testing on cytology cell blocks for the definitive classification of salivary gland neoplasms. *J Am Soc Cytopathol* 2019; 8 (3): 157–64.
 59. Ryan J.T., El-Naggar A.K., Huh W., Hanna E.Y., Weber R.S., Kupferman M.E. Primacy of surgery in the management of mucoepidermoid carcinoma in children. *Head Neck* 2011; 33 (12): 1769–73.
 60. Spiro R.H. Salivary neoplasms: Overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg* 1986; 8 (3): 177–84.
 61. Fushimi C., Tada Y., Takahashi H., Nagao T., Ojiri H., Masubuchi T., et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol* 2018; 29 (4): 979–84.
 62. Qureshi S.S., Bhagat M., Singhal N., Tathe N., Kembhavi S., Laskar S., et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of primary and recurrent malignancy involving the salivary glands in children. *Head Neck* 2016; 38 (6): 852–6.
 63. Xiao C.C., Zhan K.Y., White-Gilbertson S.J., Day T.A. Predictors of Nodal Metastasis in Parotid Malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 154 (1): 121–30.
 64. Morse E., Fujiwara R.J.T., Judson B., Prasad M.L., Mehra S. Positive surgical margins in parotid malignancies: Institutional variation and survival association. *Laryngoscope* 2019; 129 (1): 129–37.
 65. North L., Stadler M., Massey B., Campbell B., Shukla M., Awan M., et al. Intermediate-grade carcinoma of the parotid and the impact of adjuvant radiation. *Am J Otolaryngol* 2019; 40 (6): 102282.
 66. Zenga J., Parikh A.S., Emerick K.S., Lin D.T., Faquin W.C., Deschler D.G. Close Margins and Adjuvant Radiotherapy in Acinic Cell Carcinoma of the Parotid Gland. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 144 (11): 1011.
 67. Stodulski D., Mikaszewski B., Majewska H., Wiśniewski P., Stankiewicz C. Close surgical margin after conservative parotidectomy in early stage low-/intermediate-grade parotid carcinoma: Outcome of watch and wait policy. *Oral Oncol* 2017; 68: 1–4.
 68. Zenga J., Yu Z., Parikh A., Chen J.X., Lin D.T., Emerick K.S., et al. Mucoepidermoid Carcinoma of the Parotid: Very Close Margins and Adjuvant Radiotherapy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2019; 81 (1): 55–62.
 69. Glas A.S., Vermey A., Hollema H., Robinson P.H., Roodenburg J.L.N., Nap R.E., et al. Surgical treatment of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: A clinical analysis of 52 patients. *Head Neck* 2001; 23 (4): 311–6.
 70. Wang Y.L., Li D.S., Gan H.L., Lu Z.W., Li H., Zhu G.P., et al. Predictive index for lymph node management of major salivary gland cancer. *Laryngoscope* 2012; 122 (7): 1497–506.
 71. Ali S., Palmer F.L., DiLorenzo M., Shah J.P., Patel S.G., Ganly I. Treatment of the neck in carcinoma of the parotid gland. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (9): 3042–8.
 72. Lim C.M., Gilbert M., Johnson J.T., Kim S. Is level V neck dissection necessary in primary parotid cancer? *Laryngoscope* 2015; 125 (1): 118–21.
 73. Said M.S. Outcomes of Pediatric Patients with Malignancies of the Major Salivary Glands. *Yearbook of Pathology and Laboratory Medicine* 2011; 2011: 181–2.
 74. Wang X., Luo Y., Li M., Yan H., Sun M., Fan T. Management of salivary gland carcinomas—a review. 2017. Available from: www.impact-journals.com/oncotarget.
 75. Consensus Formalisé d'Experts.
 76. Grant S.R., Grosshans D.R., Bilton S.D., Garcia J.A., Amin M., Chambers M.S., et al. Proton versus conventional radiotherapy for pediatric salivary gland tumors: Acute toxicity and dosimetric characteristics. *Radiother Oncol* 2015; 116 (2): 309–15.
 77. Drilon A., Siena S., Ou S.H.I., Patel M., Ahn M.J., Lee J., et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017; 7 (4): 400–9.
 78. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D., et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378 (8): 731–9.