

О.В. Грибова, Ж.А. Старцева, Е.Л. Чойнзонов, В.А. Новиков, А.И. Рябова, В.И. Штин

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПЛОТНОИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Научно-исследовательский институт онкологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

Контактное лицо: Ольга Вячеславовна Грибова, e-mail: gribova79@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка эффективности комбинированного лечения больных раком слюнных желез с применением нейтронной терапии.
Материал и методы: В исследование включены 130 больных раком слюнных желез, которым проводилось комбинированное лечение с послеоперационным курсом нейтронной или стандартной фотонной лучевой терапии. Нейтронная терапия проводилась на циклотроне У-120. Средняя энергия быстрых нейтронов 6,3 МэВ.
Результаты: Было отмечено значимое снижение частоты рецидивов в группе больных, получивших послеоперационный курс НТ по сравнению с группой контроля (21,1 % против 45 %, $p < 0,05$). Пятилетняя общая выживаемость в группе исследования составила $73,8 \pm 9,5$ %, в контрольной группе – $43,2 \pm 9,4$ % ($p < 0,05$). Показатели пятилетней безрецидивной выживаемости в основной группе составили $65,6 \pm 7,5$ %, в контрольной группе – $34,8 \pm 9,1$ % ($p < 0,05$). Эритема кожи в области облучения наблюдалась у 60 % больных основной группы и у 25 % пациентов контрольной группы. Частота атрофии кожи и фиброз подкожной клетчатки в группе исследования составила 34,4 %, в группе контроля – 20 % ($p > 0,05$).
Заключение: Таким образом, исследование подтвердило высокую эффективность терапии быстрыми нейтронами в отношении злокачественных опухолей слюнных желез. Нейтронная терапия не вызывает серьезных осложнений, способствует увеличению продолжительности жизни больных, а также снижению количества рецидивов после комбинированного лечения в сравнении со стандартными методами лечения.

Ключевые слова: рак слюнных желез, нейтронная терапия, комбинированное лечение, быстрые нейтроны

Для цитирования: Грибова О.В., Старцева Ж.А., Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Рябова А.И., Штин В.И. Комбинированное лечение больных раком слюнных желез с применением плотноионизирующего излучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 86–91. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-86-91

O.V. Gribova, Zh.A. Startseva, E.L. Choyznzonov, V.A. Novikov, A.I. Ryabova, V.I. Shtin

Combined Treatment of Salivary Gland Cancer Patients with the Use of High-Let Radiation

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: O.V. Gribova, e-mail: gribova79@mail.ru

ABSTRACT

The purpose: To evaluate the efficiency of combined treatment of patients with salivary gland cancer using neutron therapy.
Material and methods: The study included 130 patients with salivary gland cancer who underwent combined treatment with adjuvant neutron or standard photon radiotherapy. Neutron therapy was performed on a cyclotron U-120. The average energy of fast neutrons was 6.3 MeV.
Results: There was observed a significant decrease in the frequency of relapses in the group of patients who received a postoperative course of NT compared with the control group (21.1 % vs. 45 %, $p < 0.05$). The five-year overall survival in the study group was 73.8 ± 9.5 %, in the control group – 43.2 ± 9.4 % ($p < 0.05$). The value of five-year relapse-free survival in the study group was 65.6 ± 7.5 %, in the control group – 34.8 ± 9.1 % ($p < 0.05$). Erythema of the skin in the irradiation area (grade I) was the most frequent type of local acute radiation reaction and was observed in 60 % of patients in the study group and in 25 % of patients in the control group. The most frequent late complication in both groups of patients was skin atrophy and subcutaneous fibrosis (grade I on the RTOG/EORTC scale). In the study group, this indicator was 34.4 %, in the control group – 20 % ($p > 0.05$).
Conclusion: Thus, the study confirmed the high effectiveness of fast neutron therapy against malignant tumors of the salivary glands. Neutron therapy does not cause serious complications, encourages to increase of patients life expectancy and to decrease the number of relapses after combined treatment in comparison with standard methods of treatment.

Keywords: salivary gland cancer; neutron therapy; combined treatment; fast neutrons

For citation: Gribova OV, Startseva ZhA, Choyznzonov EL, Novikov VA, Ryabova AI, Shtin VI. Combined Treatment of Salivary Gland Cancer Patients with the Use of High-Let Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):86–91. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-86-91

Введение

Злокачественные опухоли слюнных желез встречаются достаточно редко (0,6–1,4 на 100 тыс.), исходят из больших и малых слюнных желез, а также имеют разнообразную гистологическую структуру, включающую более 30 подтипов [1].

Стандартным подходом к лечению является радикальное удаление опухоли с последующей лучевой или химиолучевой терапией. Однако подходы к лечению зависят от множества факторов, влияющих на прогноз заболевания. К таким факторам относят: наличие или отсутствие периневральной и периваскулярной инвазии, распространение опухоли за пределы капсулы, морфологический тип опухоли, распространенность, а также степень дифференцировки.

Ввиду высокой радиорезистентности опухолей слюнных желез к лучевой терапии, некоторые авторы не отметили вклада лучевой терапии в улучшение отдаленных результатов лечения.

Необходимо отметить, что злокачественные опухоли слюнных желез были одной из первых моделей, на которых более полувека назад изучалась эффективность терапии быстрыми нейтронами. Авторы в результате клинических исследований определили, что многие местнораспространенные опухоли головы и шеи имели лучший ответ опухоли по сравнению со стандартной лучевой терапией без выраженных побочных эффектов со стороны нормальных тканей [2].

Среди радиобиологических преимуществ плотноионизирующего излучения наиболее весомыми являются следующие: сравнительно более высокое значение линейной передачи энергии (ЛПЭ) нейтронной терапии вызывает двунитевые разрывы ДНК, которые репарируются в меньшей степени по сравнению с редкоионизирующим излучением; кислородный эффект менее выражен; нивелировка различий в радиочувствительности отдельных стадий клеточного цикла. За несколько десятилетий исследований был выделен ряд локализаций, для которых нейтронная терапия использовалась наиболее успешно [3].

Томский НИИ онкологии стал первым центром в России, в котором на базе НИИ ядерной физики при Томском политехническом институте начали изучать влияние нейтронной терапии на результаты лечения больных с различными локализациями опухолевого процесса. Следующий научный центр, в котором нейтронная терапия начала осуществляться с 1985 г., стал Медицинский радиологический научный центр РАМН (Обнинск). И в 1999 г. к отечественным исследованиям присоединились специалисты Центра нейтронной терапии в городе Снежинск Челябинской области. Усилиями трех научных институтов было проведено лечение больных злокачественными новообразованиями головы и шеи, молочной железы, саркомами мягких тканей, остеогенными саркомами [4–7].

Несмотря на то, что в мире накоплен значительный опыт лечения больных с помощью нейтронной терапии, ряд вопросов остается открытым. В настоящее время в НИИ онкологии продолжают исследования по изучению применения нейтронной терапии в комбинированном лечении отдельных локализаций, в то время как мировой опыт основывается на использовании плотноионизирующего излучения у пациентов с нерезектабельными опухолями.

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности комбинированного лечения больных раком слюнных желез с применением нейтронной терапии.

Материал и методы

Основная группа

В исследование были включены больные раком больших слюнных желез ($n=90$). Медиана возраста больных – 56 лет. Самой частой локализацией злокачественных опухолей была околоушная слюнная железа – в 78,9 %. Среди гистологических вариантов опухоли преобладали аденокарциномы (26,7 %), мукоэпидермоидный (23,3 %) и аденокистозный рак (15,5 %). По местной распространенности опухолевого процесса преобладали T₃ и T₄ стадии (72,2 %). Регионарные метастазы диагностированы в 32,2 % случаев.

На первом этапе всем больным проводилось оперативное вмешательство в объеме паротидэктомии или стандартных операций в объеме удаления пораженной железы, при необходимости выполнялось фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи.

У 21 больных раком околоушной слюнной железы было проведено хирургическое лечение в объеме паротидэктомии с резекцией ствола и ветвей лицевого нерва. Больным, у которых лицевой нерв не вовлекался в опухолевый процесс, была выполнена органосохраняющая операция с выделением основного ствола и препаровкой ветвей лицевого нерва ($n=44$). Пациентам со злокачественными новообразованиями подчелюстной, подъязычной слюнных желез выполнялись стандартные оперативные вмешательства в объеме удаления пораженной железы ($n=25$). Больным с диагностированными метастазами в регионарные лимфатические узлы шеи или подозрении на метастатическое поражение последних выполнялось фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи.

В послеоперационном периоде после полного заживления раны больным основной группы проводилась нейтронно-фотонная лучевая терапия на циклотроне У-120 НИИ ядерной физики при Томском национальном исследовательском политехническом университете. Разовая очаговая доза быстрых нейтронов составляла 1,6–2,4 Гр, суммарная очаговая доза – 6,4–7,2 Гр, что по изоэффекту составляло 28–38 Гр в пересчете на стандартный курс лучевой терапии. Облучение осуществлялось статическим пучком с 1–2 полей. Нейтронная терапия дополнялась стандартной гамма-терапией до курсовой очаговой дозы 50–60 Гр с учетом факторов прогноза (стадия, гистология, вовлеченность лицевого нерва и т.д.).

Контрольная группа

Контрольную группу составили больные раком слюнных желез ($n=40$). Медиана возраста больных – 53 лет. Среди гистологических вариантов опухоли преобладали мукоэпидермоидный рак (35 %) и аденокарциномы (32,5 %). Самой частой локализацией злокачественных опухолей была околоушная слюнная железа (82,5 %). По местной распространенности опухолевого процесса преобладали T₃ стадии – 65 %, а метастазы в лимфоузлы шеи диагностированы у 50 % больных.

При комбинированном лечении больным на первом этапе выполнялись оперативные вмешательства, аналогичные таковым в основной группе. Основным отличием между группой исследования и группой контроля был вид ионизирующего излучения, который применялся для лечения пациентов в адъювантном режиме. В группе контроля пациентам после заживления послеоперационной раны проводился курс стандартной гамма-терапии на аппарате ТераТрон до суммарной очаговой дозы 50–60 Гр.

Исследуемые группы больных раком слюнных желез были репрезентативны по основным клинко-морфологическим параметрам.

Результаты

Общая пятилетняя выживаемость в основной группе составила $73,8 \pm 9,5$ %, в группе контроля – $43,2 \pm 9,4$ % (рис. 1). Разница статистически значима ($p < 0,05$).

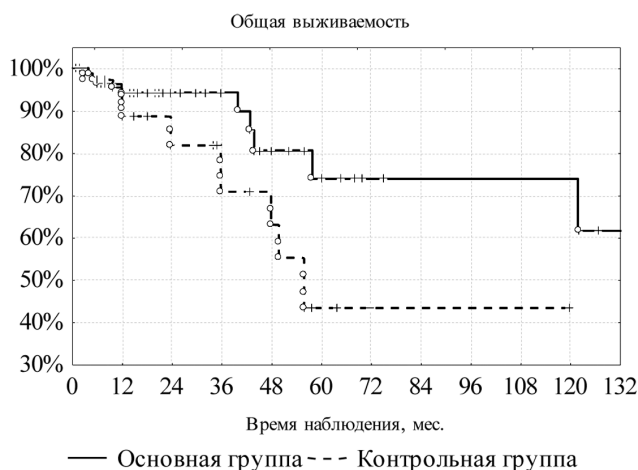


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком слюнных желез после комбинированного лечения

Fig. 1. Overall survival of patients with salivary gland cancer after combined treatment

Показатели безрецидивной выживаемости в основной группе составили $65,6 \pm 7,5$ %, в контрольной группе составили $34,8 \pm 9,1$ % (рис. 2). Разница статистически значима ($p < 0,05$).



Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных раком слюнных желез после комбинированного лечения

Fig. 2. Relapse-free survival of patients with salivary gland cancer after combined treatment

У больных основной группы после комбинированного лечения с послеоперационным курсом НТ рецидивы опухоли развивались у 19 больных (21,1 %) – на первом году наблюдения – в 11 случаях, на втором году – в пяти случаях и по одному случаю – на третьем, четвертом и пятом годах наблюдения. У больных контрольной группы количество рецидивов составило 18 (45 %) – 8 случаев на первом году наблюдения, 6 случаев на втором году, по два случая на третьем и четвертом годах (рис. 3). Раз-

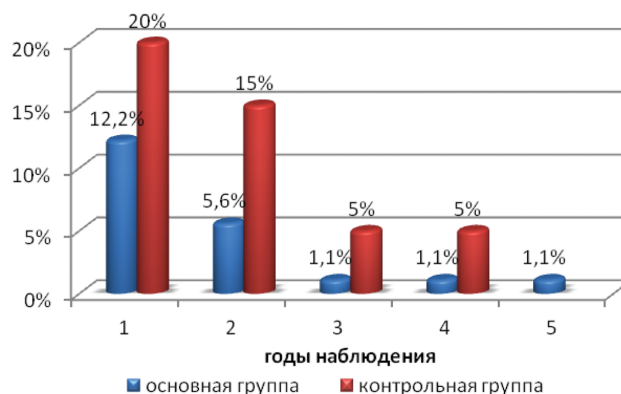


Рис. 3. Динамика появления рецидивов у больных ЗНО слюнных желез после комбинированного лечения

Fig.3. Frequency of recurrence in patients with salivary gland cancer after combined treatment

ница между общим количеством рецидивов в группах статистически достоверна ($p < 0,05$).

Осложнения

Особенности распределения дозы быстрых нейтронов определяют характер местных лучевых реакций, самыми частым проявлением которых являются эпидермиты. Так, частота эпидермитов в основной группе составила 65,6 %, в группе контроля – 30 % (рис. 4). Разница статистически достоверна ($p = 0,022$). Первая степень лучевого дерматита выявлена у 60 % пациентов основной группы, вторая степень – у 5,6 %, отсутствие лучевых реакций в основной группе зарегистрировано у 34,4 % больных. В группе контроля также самым частым видом острых лучевых реакций был эпидермит первой степени, который проявился в виде эритемы кожи на полях облучения, частота его составила 25 %. Вторая степень лучевого дерматита выявлена у 5 % больных группы контроля, кожные реакции полностью отсутствовали у 70 % больных.



Рис. 4. Частота и характер местных лучевых реакций кожи на полях облучения у больных раком слюнных желез после комбинированного лечения

Примечание: * – разница между группами статистически достоверна ($p < 0,05$)

Fig. 4. Frequency and type of local radiation reactions of the skin in patients with salivary gland cancer after combined treatment

Note: * – the difference between the groups is statistically significant ($p < 0,05$)

При анализе данных о поздних лучевых повреждениях кожи и подкожной клетчатке не было зарегистрировано статистической разницы в частоте осложнений меж-

ду группами (рис. 5). В основной группе поздние лучевые осложнения наблюдались у 42,2 %, в контрольной – у 20 % ($p=0,056$). Первая степень поздних осложнений в группе исследования установлена у 34,4 % больных, вторая степень наблюдалась у 7,8 % больных. В группе контроля у 20 % пациентов была зарегистрирована первая степень поздних постлучевых осложнений.



Рис. 5. Частота и характер поздних лучевых повреждений кожи и подкожной клетчатки у больных раком слюнных желез после комбинированного лечения

Fig. 5. Frequency and type of late radiation damage to the skin and subcutaneous tissue in patients with salivary gland cancer after combined treatment

Местные лучевые реакции со стороны слизистых проявлялись эпителиитами полости рта, фарингитами. В группе контроля частота эпителиитов I–II степени составила 20 %. В основной группе частота осложнений со стороны слизистых была несколько ниже и составила 16,7 %.

Симптомы общей лучевой реакции, включая слабость, головокружение, тошноту, наблюдались у 26 больных (28,8 %) основной группы и у 7 больных (17,5 %) контрольной группы. Различия статистически не значимы ($p=0,1943$). Как правило, симптомы умеренной степени выраженности нарастают в течение нескольких часов после проведения сеанса нейтронной терапии, купировались медикаментозно назначением симптоматической терапии и не приводили к перерыву в лечении.

Обсуждение

Лучевая терапия является неотъемлемой частью комбинированного лечения больных с местнораспространенными злокачественными опухолями слюнных желез. Объем облучения, суммарные очаговые дозы, а также эффективность лечения находятся в прямой зависимости от различных клиничко-морфологических факторов, влияющих на прогноз течения заболевания [8, 9]. Комбинированный метод лечения с послеоперационной фотонной лучевой терапией обеспечивает пятилетнюю продолжительность жизни у 50–85 % больных раком слюнных желез в зависимости от стадии, морфологического типа, а также локализации опухоли.

Роль послеоперационной лучевой терапии как фактора локорегионарного контроля опухолей слюнных желез основана на ретроспективных исследованиях. Невысокая частота этих опухолей затрудняет проведение проспективных рандомизированных исследований. Тем не менее, все исследования со значительным числом пациентов показали положительное влияние послеоперационной лучевой терапии на отдаленные результаты [10, 11].

К такому же выводу пришли J. Safdieh et al, которые провели анализ данных 4068 пациентов со злокачественными опухолями больших слюнных желез из National Cancer Data Base (NCDB) [12]. A. Lee et al [13] проанализировали 1784 случая аденокистозного рака слюнных желез из NCDB и пришли к выводу, что адъювантный курс лучевой терапии улучшает показатели выживаемости даже у пациентов с ранней стадией заболевания.

В исследовании J.Y. Jang et al показано, что пятилетняя выживаемость при стадиях T₁₋₂ опухолевого процесса достигает 93,2 %. При этом авторы отмечают, что сочетание операции с последующим курсом лучевой или химиолучевой терапии улучшило показатели выживаемости в сравнении с группой больных, которым было проведено только хирургическое лечение [14].

S. Cheraghloo et al провели ретроспективное исследование и пришли к выводу, что адъювантная лучевая терапия связана с улучшением показателей выживаемости пациентов с неблагоприятными признаками, независимо от стадии, а добавление химиотерапии к адъювантному лечению не привело к улучшению отдаленных результатов лечения [15].

Большая часть злокачественных опухолей слюнных желез имеет низкую чувствительность к ионизирующему излучению. В этой связи не все авторы подтвердили эффективность добавления лучевой терапии к оперативному лечению.

Так, Meyers M. и Kokemuller H. et al [16, 17] не смогли подтвердить эффективность стандартной лучевой терапии в комбинированном лечении больных злокачественными опухолями слюнных желез. В группе больных, получивших адъювантный курс лучевой терапии, по данным авторов, не отмечалось увеличения выживаемости, при этом увеличился риск смерти больных.

Перспективным направлением, позволяющим преодолеть радиорезистентность опухолей, является нейтронная терапия.

В 1987 г. M. Catterall et al впервые представили результаты лечения 65 больных с нерезектабельными опухолями слюнных желез, которым проводилась терапия быстрыми нейтронами. Локальный контроль и 5-летняя выживаемость составили 72 и 50 % соответственно [2]. В двух исследованиях проводилось сравнение эффективности нейтронной и стандартной фотонной и/или электронной лучевой терапии в лечении нерезектабельных опухолей слюнных желез. Исследования K.L. Lindsley и P.E. Huber et al продемонстрировали статистически значимую разницу в локально-региональном контроле (56 % против 17 % и 75 % против 32 % соответственно) [18, 19]. Анализ осложнений показал, что тризм после лечения возникал у 56 %, острый мукозит и ксеростомия возникали примерно у 88 % и 89 % пациентов соответственно, а остеорадионекроз был зарегистрирован у 5,7 % пациентов [20].

Необходимо отметить, что все публикации, посвященные лечению больных опухолями слюнных желез с применением нейтронной терапии, касаются исключительно лечения нерезектабельных опухолей, в то время как в НИИ онкологии накоплен клинический опыт по комбинированному лечению пациентов с использованием высокоионизирующего излучения в послеоперационном периоде.

В нашем исследовании общая выживаемость за пятилетний период наблюдения в группе пациентов, которым в послеоперационном периоде проводилась нейтронная терапия, составила 73,8 %, безрецидивная – 65,6 %, что значительно превысило показатели в контрольной груп-

пе. При этом большая часть пациентов имела местно-распространенный процесс (72,2 % в основной группе и 82,5 % в группе контроля). Количество и характер осложнений сравним с данными мировых исследований, при этом ни у одного пациента не было зафиксировано острых и поздних лучевых повреждений 4-ой степени.

Заключение

Результаты данного исследования позволяют заключить, что применение нейтронной терапии у больных раком слюнных желез в послеоперационном периоде

снижает количество рецидивов и увеличивает продолжительность жизни в сравнении со стандартным подходом к лечению.

Анализ осложнений после проведения лучевой терапии быстрыми нейтронами показал более выраженное воздействие плотнoионизирующего излучения на нормальные ткани в целом, однако стандартные методы профилактики и лечения, а также разработанные в НИИ онкологии, помогают в короткие сроки купировать острые лучевые реакции и предотвращать их дальнейшее развитие.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. El-Naggar A.K. Tumours of Salivary Glands // WHO Classification of Head and Neck Tumours. Ed. El-Naggar A.K., JKC C., Grandis J.R., Takata T., Slootweg P.J. Lyon, France: WHO Press, 2017. P. 159–202.
2. Catterall M., Errington R.D. The Implications of Improved Treatment of Malignant Salivary Gland Tumors by Fast Neutron Radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1987. No. 13. P. 1313–1318. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(87\)90222-7](https://doi.org/10.1016/0360-3016(87)90222-7)
3. Goodhead D.T. Neutrons Are Forever! Historical Perspectives // Int. J. Radiat. Biol. 2019. V.95, No. 7. P. 957–984. doi: 10.1080/09553002.2019.1569782.
4. Мардынский Ю.С., Сысоев А.С., Гулидов И.А. Технологические проблемы использования исследовательских реакторов на быстрых нейтронах для лучевой терапии больных злокачественными опухолями // Вестник рентгенологии и радиологии. 1997. № 4. С. 26–29.
5. Кандакова Е.Ю., Важенни А.В., Кузнецова А.И., Важенни И.А., Паньшин Г.А., Цалланова З.С. Результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии в условиях эскалации дозы нейтронов в общем курсе сочетанной фотонно-нейтронной терапии. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2014. № 14-4. С. 7.
6. Великая В.В., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Лисин В.А. Отдаленные результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии у больных с местными рецидивами рака молочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019. Т.2, № 1. С. 27–32. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2019-2-1-27-32>.
7. Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А., Грибова О.В., Новиков В.А., Старцева Ж.А. Нейтронная терапия злокачественных новообразований головы и шеи. М.: Российская академия наук, 2021. С. 328.
8. Von der Grün J., Winkelmann R., Rödel F., Balster S., Neumayer T., Ghanaati S., et al. Patterns of Care, Toxicity and Outcome in the Treatment of Salivary Gland Carcinomas: Long-Term Experience from a Tertiary Cancer Center // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2021. V.278, No. 11. P. 4411–4421. doi:10.1007/s00405-021-06652-5.
9. Freitag V., Lettmaier S., Semrau S., Hecht M., Mantsopoulos K., Müller S.K., et al. High-Grade Salivary Gland Cancer: Is Surgery Followed by Radiotherapy an Adequate Treatment to Reach Tumor Control? Results from a Tertiary Referral Centre Focussing on Incidence and Management of Distant Metastases // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2022. V.279, No. 5. P. 2553–2563. doi: 10.1007/s00405-021-07024-9.
10. Mahmood U., Koshy M., Goloubeva O., Suntharalingam M. Adjuvant Radiation Therapy for High-Grade and/or Locally Advanced Major Salivary Gland Tumors // Arch. Otolaryngol Head Neck. Surgery. 2011. No. 137. P. 1025–1030. doi: 10.1001/archoto.2011.158.
11. Terhaard C.H.J., Lubsen H., Van der Tweel I., Hilgers F.J.M., Eijkenboom W.M.H., Marres H.A.M., et al. Salivary Gland Carcinoma: Independent Prognostic Factors for Locoregional Control, Distant Metastases, and Overall Survival: Results of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group // Head Neck. 2004. No. 26. P. 681–693. doi: 10.1002/hed.10400.
12. Safdieh J., Givi B., Osborn V., Lederman A., Schwartz D., Schreiber D. Impact of Adjuvant Radiotherapy for Malignant Salivary Gland Tumors // Otolaryngol Head Neck Surg. 2017. No. 157. P. 988–994. <https://doi.org/10.1177/0194599817717661>
13. Lee A., Givi B., Osborn V.W., Schwartz D., Schreiber D. Patterns of Care and Survival of Adjuvant Radiation for Major Salivary Adenoid Cystic Carcinoma // Laryngoscope. 2017. No. 127. P. 2057–2062. <https://doi.org/10.1002/lary.26516>.
14. Jang J.Y., Choi N., Ko Y.H., Chung M.K., Son Y.I., Baek C.H., et al. Treatment Outcomes in Metastatic and Localized High-Grade Salivary Gland Cancer: High Chance of Cure with Surgery and Post-Operative Radiation in T1-2 N0 High-Grade Salivary Gland Cancer // BMC Cancer. 2018. V.18, No. 1. P. 672. doi: 10.1186/s12885-018-4578-0.
15. Cheraghlou S., Kuo P., Mehra S., Agogo G.O., Bhatia A., Husain Z.A., et al. Adjuvant Therapy in Major Salivary Gland Cancers: Analysis of 8580 Patients in the National Cancer Database // Head Neck. 2018. V.40, No. 7. P. 1343–1355. doi: 10.1002/hed.24984.
16. Meyers M., Granger B., Herman P., Janot F., Garrel R., Fakhry N., et al. Head and Neck Adenoid Cystic Carcinoma: A Prospective Multicenter Refcor Study of 95 Cases // Eur. Ann. Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2016. V.133, No. 1. P. 13–17. doi: 10.1016/j.anorl.2015.09.009.
17. Kokemueller H., Eckardt A., Brachvogel P., Hausamen J.E. Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck—a 20 Years Experience // Int. J. Oral. Maxillofac Surg. 2004. V.33, No. 1. P. 25–31. doi: 10.1054/ijom.2003.0448.
18. Lindsley K.L., Cho P., Stelzer K.J., et al. Clinical Trials of Neutron Radiotherapy in the United States // Bull. Cancer Radiother. 1996. V.83, Suppl. P. 78s–86s. [https://doi.org/10.1016/0924-4212\(96\)84889-4](https://doi.org/10.1016/0924-4212(96)84889-4)
19. Huber P.E., Debus J., Latz D., et al. Radiotherapy for Advanced Adenoid Cystic Carcinoma: Neutrons, Photons or Mixed Beam? // Radiother Oncol. 2001. No. 59. P. 161–167. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(00\)00273-5](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00273-5)
20. Davis C., Sikes J., Namaranian P., Laramore G., Dillon J.K. Neutron Beam Radiation Therapy: an Overview of Treatment and Oral Complications when Treating Salivary Gland Malignancies // J. Oral. Maxillofac Surg. 2016. No. 74. P. 830–835. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.10.014>

REFERENCES

1. El-Naggar A.K. Tumours of Salivary Glands. WHO Classification of Head and Neck Tumours. Ed. El-Naggar A.K., JKC C., Grandis J.R., Takata T., Slootweg P.J. Lyon, France, WHO Press, 2017. P. 159–202.
2. Catterall M., Errington R.D. The Implications of Improved Treatment of Malignant Salivary Gland Tumors by Fast Neutron Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987;13:1313–1318. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(87\)90222-7](https://doi.org/10.1016/0360-3016(87)90222-7)
3. Goodhead D.T. Neutrons Are Forever! Historical Perspectives. *Int. J. Radiat. Biol.* 2019;95;7:957–984. doi: 10.1080/09553002.2019.1569782.
4. Mardynskiy Yu.S., Sysoyev A.S., Gulidov I.A. Technological Problems of Using of Fast Neutron Research Reactors for Radiation Therapy in Patients with Malignant Tumors. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 1997;4:26–29 (In Russ.).
5. Kandakova E.Yu., Vazhenin A.V., Kuznetsova A.I., Vazhenin I.A., Panshin G.A., Tsallanova Z.S. Results of the Combined Photon-Neutron Therapy in the Conditions of Escalation of a Dose of Neutrons Generally a Course of the Combined Photon-Neutron Therapy. *Vestnik Rossiyskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii MZ Rossii.* 2014;14-4:7 (In Russ.).
6. Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Goldberg V.E., Popova N.O., Lisin V.A. Long-Term Treatment Outcomes after Neutron Therapy for Patients with Locally Recurrent Breast Cancer. *Onkologicheskii Zhurnal: Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherap.* 2019;2;1:27–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2019-2-1-27-32>.
7. Choyznzonov E.L., Lisin V.A., Gribova O.V., Novikov V.A., Startseva Zh.A. *Neytronnaya Terapiya Zlokachestvennykh Novoobrazovaniy Golovy i Shei = Neutron Therapy of Head and Neck Cancer.* Moscow Publ., 2021 P. 328 (In Russ.).
8. Von der Grün J., Winkelmann R., Rödel F., Balster S., Neumayer T., Ghanaati S., et al. Patterns of Care, Toxicity and Outcome in the Treatment of Salivary Gland Carcinomas: Long-Term Experience from a Tertiary Cancer Center. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021;278;11:4411–4421. doi:10.1007/s00405-021-06652-5.
9. Freitag V., Lettmaier S., Semrau S., Hecht M., Mantsopoulos K., Müller S.K., et al. High-Grade Salivary Gland Cancer: Is Surgery Followed by Radiotherapy an Adequate Treatment to Reach Tumor Control? Results from a Tertiary Referral Centre Focussing on Incidence and Management of Distant Metastases. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2022;279;5:2553–2563. doi: 10.1007/s00405-021-07024-9.
10. Mahmood U., Koshy M., Goloubeva O., Suntharalingam M. Adjuvant Radiation Therapy for High-Grade and/or Locally Advanced Major Salivary Gland Tumors. *Arch. Otolaryngol Head Neck. Surgery.* 2011;137:1025–1030. doi: 10.1001/archoto.2011.158.
11. Terhaard C.H.J., Lubsen H., Van der Tweel I., Hilgers F.J.M., Eijkenboom W.M.H., Marres H.A.M., et al. Salivary Gland Carcinoma: Independent Prognostic Factors for Locoregional Control, Distant Metastases, and Overall Survival: Results of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. *Head Neck.* 2004;26:681–693. doi: 10.1002/hed.10400.
12. Safdieh J., Givi B., Osborn V., Lederman A., Schwartz D., Schreiber D. Impact of Adjuvant Radiotherapy for Malignant Salivary Gland Tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157:988–994. <https://doi.org/10.1177/0194599817717661>
13. Lee A., Givi B., Osborn V.W., Schwartz D., Schreiber D. Patterns of Care and Survival of Adjuvant Radiation for Major Salivary Adenoid Cystic Carcinoma. *Laryngoscope.* 2017;127:2057–2062. <https://doi.org/10.1002/lary.26516>
14. Jang J.Y., Choi N., Ko Y.H., Chung M.K., Son Y.I., Baek C.H., et al. Treatment Outcomes in Metastatic and Localized High-Grade Salivary Gland Cancer: High Chance of Cure with Surgery and Post-Operative Radiation in T1-2 N0 High-Grade Salivary Gland Cancer. *BMC Cancer.* 2018;18;1:672. doi: 10.1186/s12885-018-4578-0.
15. Cheraghlou S., Kuo P., Mehra S., Agogo G.O., Bhatia A., Husain Z.A., et al. Adjuvant Therapy in Major Salivary Gland Cancers: Analysis of 8580 Patients in the National Cancer Database. *Head Neck.* 2018;40;7:1343–1355. doi: 10.1002/hed.24984.
16. Meyers M., Granger B., Herman P., Janot F., Garrel R., Fakhry N., et al. Head and Neck Adenoid Cystic Carcinoma: a Prospective Multicenter Refcor Study of 95 Cases. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016;133;1:13–17. doi: 10.1016/j.anorl.2015.09.009.
17. Kokemueller H., Eckardt A., Brachvogel P., Hausamen J.E. Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck—a 20 Years Experience. *Int. J. Oral. Maxillofac Surg.* 2004;33;1:25–31. doi: 10.1054/ijom.2003.0448.
18. Lindsley K.L., Cho P., Stelzer K.J., et al. Clinical Trials of Neutron Radiotherapy in the United States. *Bull. Cancer Radiother.* 1996;83Suppl:78s–86s. [https://doi.org/10.1016/0924-4212\(96\)84889-4](https://doi.org/10.1016/0924-4212(96)84889-4)
19. Huber P.E., Debus J., Latz D., et al. Radiotherapy for Advanced Adenoid Cystic Carcinoma: Neutrons, Photons or Mixed Beam? *Radiother Oncol.* 2001;59:161–167. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(00\)00273-5](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00273-5)
20. Davis C., Sikes J., Namaranian P., Laramore G., Dillon J.K. Neutron Beam Radiation Therapy: an Overview of Treatment and Oral Complications when Treating Salivary Gland Malignancies. *J. Oral. Maxillofac Surg.* 2016;74:830–835. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.10.014>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.07.2023. **Принята к публикации:** 27.08.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.07.2023. **Accepted for publication:** 27.08.2023.