

**Упатства за дијагноза, третман и следење на пациенти со
карцином на саливарни жлезди**

(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија” – Скопје
08/2023**

Карциномите на саливарните жлезди (SGCs) сочинуваат 5% од сите карциноми на главата и вратот во Европа. Стапките на инциденца во светот се 0,69 и 0,57 случаи по 100 000 луѓе годишно, соодветно, со 53 583 нови пациенти во 2020 година. Во Европа, стапката изнесува 1,3 и 0,67 случаи на 100 000 луѓе по година, соодветно, со 9917 нови пациенти во 2020 година. Податоците за малите SG се ограничени по проектот RARECARENet проценува дека зачестеноста на (SGCs) на малите саливарни жлезди е 0,4 случаи на 100 000 луѓе во периодот 2000-2007; со предиминација на машкиот пол (>65 години). Минати заболувања од типот на рак на главата и вратот и радиотерапија во регија на глава и врато го зголемуваат ризикот од карцином на големите (SG) [odds ratio (OR) 17.06, 95% confidence interval (CI) 4.34-67.05 and OR 31.74, 95% CI 2.48-405.25, respectively]. Развојот на индустријата како производството на мебел, интерурбан-транспорт се асоцирани со зголемен ризик кај SGC. Пушењето го зголемува ризикот кај големите SG со исклучок на мукоепидермоидните карциноми (MEC) (OR 5.15, 95% CI 2.06- 12.87)., јонизирачката ирадијација е единствен етаблиран фактор кој го зголемува ризикот. SGCs вклучува повеќе од 20 хистолошки субтипови. Со оглед на нивната реткост и хетерогеност, епидемиолошките студии за нивната историја и хистологија се лимитирани. SGCs обично се јавува во 6 или 7 деценија од животот со машка преминација како и да е полот и возраста варираат во зависност од хистолошкиот тип. MEC и аденоид цистичен карцином (AdCC) и ациник клеточниот карцином (AcCC) се појавуваат во порана возраст од аденокарциномите и сквамозните карциноми (SCC). MEC, AdCC и AcCC се почести кај жени до 50 год возраст, како и да е инциденцата за мажи и жени на AdCC и AcCC кај постара возраст е идентична содека MEC кај мажите е почесто застапен на постара возраст. Соодносот на дијагноза на паротидни, субмандибуларни, минорни и сублингвални е 100:10:10:1.

5-годишната стапка на релативно преживување (проценета како однос на забележаното до очекуваното преживување кај општата популација, усогласена според возраста, полот, календарската година и географската област) за пациентите со голем SGC е 63% (95% CI 62% до 63,7 %) во Европа.¹⁰ Ова се намалува со возраста, од 90% (95% CI 91% до 97%) кај пациенти на возраст <25 години, на 70% (95% CI 69% до 71%) кај пациенти на возраст од 25-64 години и 53% (95 % CI 52% до 55%) кај оние на возраст >65 години. Петгодишното релативно преживување е повисоко кај жените (72%, 95% CI 71% до 74%) отколку кај мажите (55%, 95% CI 54% до 56%). Понатаму, 5-годишното релативно преживување се разликува низ европските региони, со највисока стапка од 74% (95% CI 71% до 78%) пријавени во нордиските земји (Финска, Исланд, Норвешка) и најниска стапка од 52% (95% CI 50% до 54%) пријавени во источноевропските земји (Бугарија, Чешка, Естонија, Латвија, Литванија, Полска, Словачка). Релативното преживување на SGC не е подобро во Европа помеѓу 1999 и 2007 година.²

5-годишната стапка на релативно преживување за карциномите од типот на плунковни жлезди кои се мали и се наоѓаат на главата и вратот е 67% и е повисока кај жените отколку кај мажите. Стапките на петгодишно преживување се највисоки кај децата (>90%) и пациентите на возраст <25 години, а потоа се намалуваат на 60% кај пациенти на возраст >65 години. Во Европа во периодот 1999-2007 година, 5-годишното преживување остана стабилно и беше највисоко во нордиските земји (84%) и најниско во земјите од Источна Европа (55%).²

Дијагноза , Патологија и Молекуларна Биологија

SGC треба да се класифицира според Класификацијата на тумори на главата и вратот на Светската здравствена организација (СЗО).¹¹ Вклучувајќи и бенигни и малигни тумори, има над 30 различни типови тумори на плунковните жлезди во најновиот систем за класификација на СЗО (види Дополнителна табела S1, достапна на <https://doi.org/10.1016/j.esmoor.2022.100602>, за класификација на типовите на малигни тумори).

Дијагностика

Симптомите на SGC зависат од локацијата на туморот. Симптомите кои треба да поттикнат разгледување на SGC вклучуваат болка во лицето или устата, надворешно или субмукозно растечка грутка или парализа на (фацијалниот) нерв.

Цитологија или хистологија е задолжителна. Цитологијата со тенкоиiglена аспирација на плунковните жлезди (FNA) водена со ултразвук стана прифатена минимално инвазивна метода за преоперативна проценка на туморите на паротидната и субмандибуларната жлезда. Ова може да разликува малигно од бенигно заболување во 90% од случаите ако го прегледа патолог искусен во болест на плунковните жлезди.¹²

Се препорачува Миланскиот систем за известување за цитопатологија на плунковните жлезди. Го олеснува стандардизираниот известување и ја поврзува секоја дијагностичка категорија со ризикот од малигнитет (ROM); ризиците неодамна беа потврдени во голема мета-анализа.¹³ Системот на Милан ги олеснува терапевтските пристапи поврзани со ROM, на пр. почетниот третман може да се интензивира кога постои сомневање за висок степен на малигнитет (една студија објави 99% дијагностичка точност¹⁴)(погледнете Supplementary Table S2 достапна на <https://doi.org/10.1016/j.esmoor.2022.100602>).¹² Ако FNA е недијагностичка или ако клиничката ситуација бара повеќе информации за хистотипот, биопсија на јадрото игла, додека е понапорна и со малку зголемен ризик од компликации,¹⁵ има помалку несоодветно земање примероци (однос на ризик 0,85) и поголем дијагностички принос од FNA.¹⁶ Така, тоа е прифатен следен чекор во дијагностиката.¹⁷

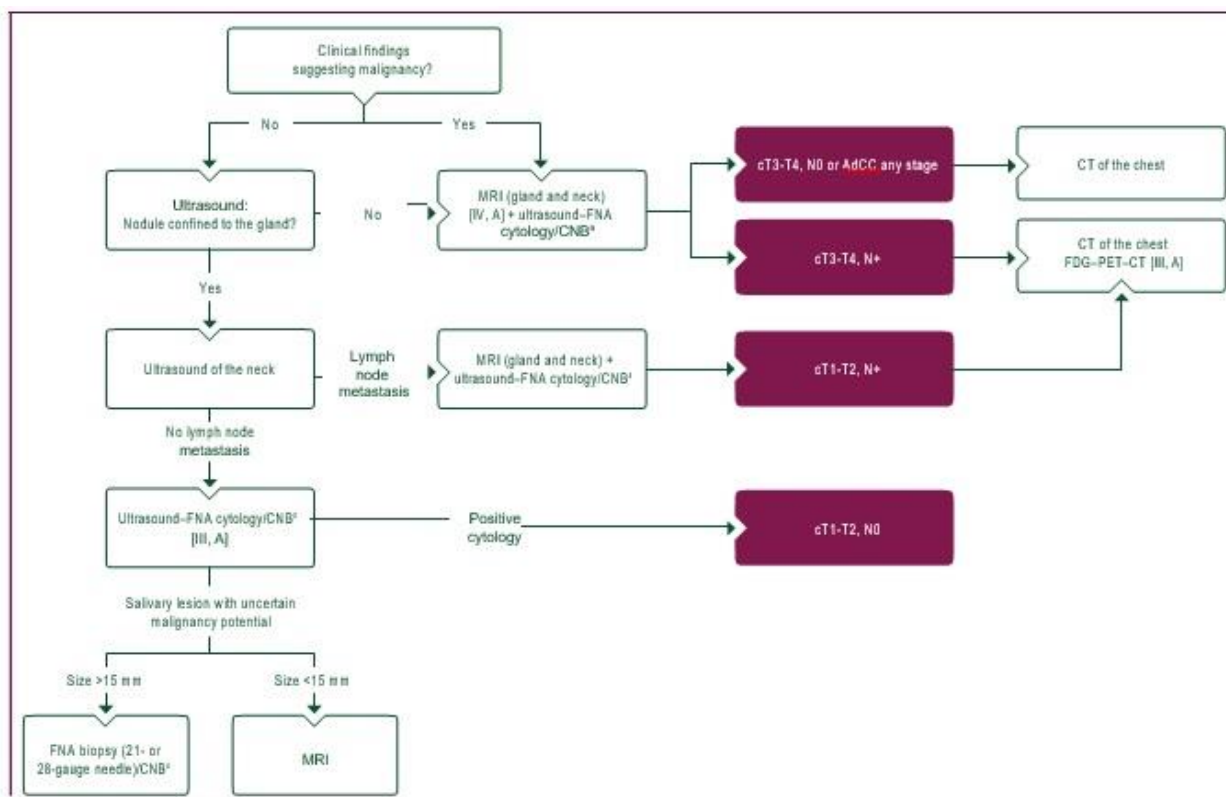
Отворените биопсии треба да се избегнуваат при големи лезии на плунковните жлезди поради ризикот од комплицирање на дефинитивниот хируршки третман и ризикот од излевање, со исклучок на тумори кои улцерираат на кожата. За мали тумори на плунковните жлезди, искусен хирург треба да земе биопсија на туморот и околната строма.¹⁸ Инцизионална биопсија се препорачува за тумори кои се прошируваат субмукозни, а за улцеративни лезии треба да се земе инцизионална или форцепс биопсија. Ултразвук, компјутеризирана томографија (КТ), снимање со магнетна резонанца (МРИ) и [¹⁸F]2-флуоро-2-деокси-D-гликоза емисиона позитронска томографија (FDG PET) се техниките за снимање што најчесто се користат за проценка на лезиите во главните плунковни жлезди, при што МНР е префериран начин (види слика 1). Техниките за дијагностичка слика се опишани во Дел 1 од Дополнителниот материјал, достапен на: <https://doi.org/10.1016/j.esmoor.2022.100602>.

Хистолошки тип на тумор и молекуларна биологија

SGC хистолошкиот тип суштински го дефинира неговото биолошко однесување, кое влијае на прогнозата и моделите на повторување, а со тоа и на клиничкото управување.

Некои SGC типови, како што се аденокарцином на базалните клетки, MEC со низок степен, интрадуктален карцином и конвенционален AcCC, се индолентни, со висок ризик од локорегионално повторување, но ниски стапки на зафатеност на јазлите и далечни метастази.¹⁹

Имунохистохемијата (ИHC) на хируршкиот примерок обезбедува дополнителна визуелизација на клеточните компартмани и клеточните популации, со што се подобрува таксономијата на SGC. Улогата на молекуларната дијагностика во SGC се развива. Многу мономорфни SGC сега се познати по тоа што имаат дефинирачки балансираны транслокации, од кои некои лесно се проценуваат на материјали вградени во парафин или со FISH, RTePCR или секвенционирање од следната генерација (NGS).²⁰ Неодамна, NGS обезбеди значителен придонес за молекуларната карактеризација на подтиповите на SGC, подобрување на дијагностичката диференцијација помеѓу морфолошки слични типови тумори и, исто така, идентификување на нови патеки на двигател кои ја одредуваат биологијата на туморот и кои можат да бидат подложни на насочена терапија [види Европско здружение за медицинска онкологија (ESMO) Скала за клиничка акција на молекуларни цели (ESCAT) за понатамошни детали во дополнителната табела S3, достапна на: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100602>]. SGC хистолошките подтипови се детално опишани во Дел 2 од Дополнителниот материјал, достапен на: [1016/j.esmoop.2022.100602](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100602). Клучните молекуларни алтерации во SCG се опишани во Табела 4 за суплементи, достапна на: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100602>.



Слика 1. Виолетова: општите категории или стратификација: бело – други аспекти на управувањето.

AdCC, аденоиден цистичен карцином; CNB, биопсија со јадро игла; КТ, компјутерска томографија; FDGePETeCT, [¹⁸F]2-флуоро-2-деокси-D-глюкозеопозитрон емисиона

томографија на компјутерска томографија; FNA, аспирација со фина игла; МР, магнетна резонанса.

^aCNB се зема предвид кога FNA е недјагностицирана или ако се потребни повеќе хистолошки информации.

Препораки:

Класификацијата треба да биде според Светската Здравствена Организација класификација за тумори на глава и врат [I, A]

Клиничките прегледи и патолошките потврди се задолжителни [IV, A]

FNA треба да се користи за скрининг, доколку тоа не е соодветно биопсија со игла е следниот чекор [III, A]

FNA резултатите треба да се пријават според класификацијата на Милано, вклучувајќи дефиниран ROM и предложени терапевтски пристапи [IV, A].

За мали тумори на плунковните жлезди, искусен хирург треба да направи биопсија на туморот и околната строма. За субмукозно проширување на тумори, инцизиона биопсија и за улцеративни лезии треба да се земе инцизионална или форцепс биопсија [IV, A].

КТ со контраст е претежно ограничен на пациенти кај кои МР е контраиндицирана [IV, B].

Без оглед на употребената техника на сликање, студијата треба да се прошири за да ги вклучи ипсилатералните и контралатералните нивоа на вратот или да се интегрира со ултразвучно испитување на лимфните јазли на вратот [III, A].

FDGePETeCT се препорачува кај SGC со висок степен за откривање на далечни метастази [III, A].

IHC и молекуларното тестирање треба да се користат како дополнителни алатки кога е соодветно [IV, A]. Потврда на статусот на андроген рецептор и на рецептор HER2 е задолжителна кај карцином на плунковни канали и аденокарцином кои не се поинаку специфицирани (NOS) со далечни метастази [III, A; Резултат на ESCAT: II-B].

Анализата за фузија на NTRK со NGS или секвенционирање на целиот геном е задолжителна за диференцијална дијагноза на секреторен карцином и AcCC [III, A; Резултат на ESCAT: I-C].

NGS или секвенционирање на целиот геном (или секвенционирање на целиот екзом) е предложено кај рекурентна или метастатска (R/M) болест за сите подтипови на тумори, бидејќи активни мутации или фузиони гени може да се идентификуваат кај 40%-50% од пациентите [V, C] .

Прогресија на Статус и проценка на ризик

Фаза на прогресија

Клиничката класификација [cTNM (клиничка метастаза на тумори)] треба да се спроведе пред третманот од страна на лекарот што упатува за време на иницијалната евалуација на пациентот користејќи ја класификацијата за стадиум на осмо издание на Унијата за меѓународна контрола на ракот (UICC) TNM.²¹ Предоперативната дијагностика главно се заснова на методи на слика и патолошките резултати, посебно кај FNA. Патолошки стадиум се спроведува по хируршка ресекција на примарниот тумор. Во моментот не постои јасна препорака за диференцијално стејцирање на интрапаротидните наспроти цервикалните

нодални метастази; наодите од една неодамнешна студија сугерираат дека овие разлики треба да се решат во идните изданија на класификацијата TNM.²²

Патолошки извештај и стадиум

За правилно управување со главните SGC, патолошкиот извештај треба да ги следи упатствата за меѓународна соработка за известување за рак.²³ Оперативна постапка; доставени примероци; место, фокус и димензии на туморот; хистолошки тип и степен на тумор; периневрална инвазија; лимфоваскуларна инвазија; се бара степенот на инвазија и статус на маргина (види Дел 3 од Суплементарен материјал, достапен на: <https://doi.org/10.1016/j.esmoor.2022.100602>).²³

Системот за стадиум на патолошки TNM (pTNM) на UICC за SGC на главните плунковни жлезди е претставен во дополнителната табела S5, достапна на <https://doi.org/10.1016/j.esmoor.2022.100602>. Малите SGC се распоредени слично на SCC, во зависност од местото каде што се појавуваат (на пример, орална празнина, фарингус, синуси, итн.).

Препораки:

Клиничката класификација треба да се изврши пред третманот и pTNM треба да се изврши по хируршка ресекција со користење на класификацијата за стадиуми од осмото издание на UICC [I, A].

Интраоперативните замрзнати делови може да се индицираат за да се проценат маргините на ресекција, периневрална инвазија и лимфни јазли, но само доколку се очекува резултатот да го промени менаџментот за време на операцијата [IV, B].

Патолошкиот извештај треба да ги следи упатствата за меѓународна соработка за известување за рак [III, A].

Управување со Локална и Локорегионална болест

SGCs се ретка и комплицирана подгрупа на рак на главата и вратот. Како таква, локалната/локорегионалната болест треба да биде управувана од стручни хирурзи, радиотерапевт- онколог , медицински онколози и други специјалисти кои работат како мултидисциплинарен тим во специјализирани единици за глава и врат, како што се центрите кои се назначени за членови на Европската референтна мрежа на ретки солидни канцери кај возрасните.

Предложените алгоритми за третман за третман на паротидна, мала плунковна и сублингвална жлезда и рак на субмандибуларните жлезди се прикажани на Слика 2,3 и 4 соодветно.

Операција

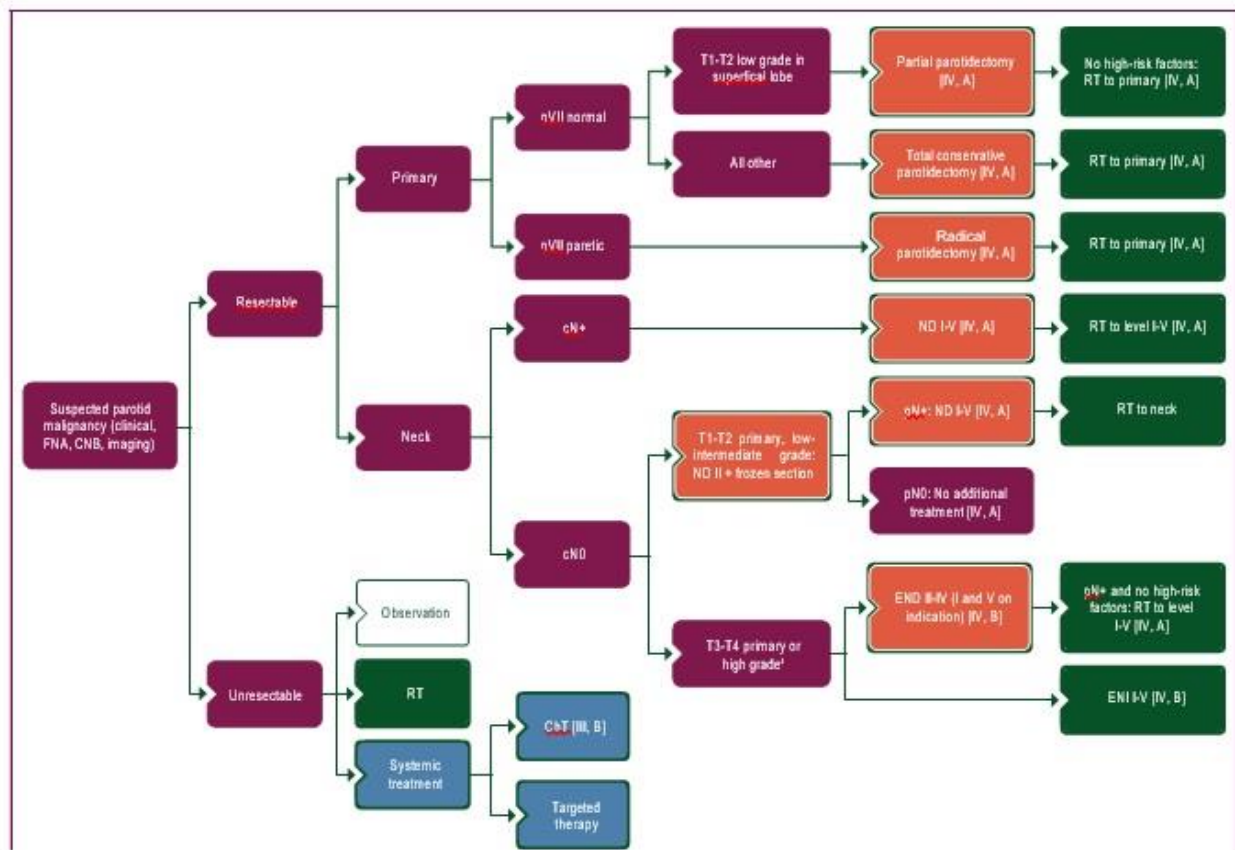
Хируршки третман на примарниот кај рак на паротидната жлезда. Третманот на ракот на паротидната жлезда се заснова на целосна хируршка ексцизија со слободни маргини.²⁴ Тешкотијата на оваа операција лежи во постигнувањето слободни маргини без функционални и естетски последици. Операцијата за ревизија по неочекувана постоперативна дијагноза на малигнитет носи голем ризик за веќе расечен фацијален нерв; затоа, треба да се вложат сите напори за да се идентификува малигнитет предоперативно, овозможувајќи веднаш соодветно хируршко отстранување.²⁵ Императив е, доколку предоперативната МР КТ или биопсијата со јадро игла сугерираат на малигнитет, да се предупреди пациентот за евентуално поопсежна процедура. Во случај на екстензија на екстрапаротидно или инволвиран фацијален нерв, продолжена операција која ги жртвува

овие елементи [на пр. Седмиот нерв (nVII), инфратемпорална јама, мандибула, кожа] со можна реконструкција мора да се земе во предвид. Функционалните или естетски нарушувања кои произлегуваат од ресекција треба да се земат предвид за време на планирање на третманот.²⁴ Ресектибилноста треба да се процени на мултидисциплинарен тимски состанок, имајќи на ум дека операцијата, доколку е можно, е оптималниот третман. Ракот треба да се смета за нересектабилен ако постои веројатност да се остави макроскопски тумор.

Референтната процедура е тотална паротидектомија. За тумори со низок степен, рана фаза (сT1-T2N0) во површинскиот лобус, површна паротидектомија може да биде доволна, особено ако малигнитет е постоперативно откритие на дефинитивната хистологија. За напредна фаза (сите освен сT1-T2N0) и/или предоперативно познати тумори со среден или висок степен, се претпочита тотална паротидектомија. Во литературата не постои консензус за тоа колку милиметри мора да биде дебела маргината за да се смета за „слободна“.

Присуството или отсуството на парализа на фацијалниот нерв пред операцијата влијае на изборот на процедурата: логично е да се обидеме да го зачуваме фацијалниот нерв ако нема предоперативна парализа и да го жртвуваме во случај на предоперативна парализа.²⁴ Во отсуство на предоперативна парализа и во случај на интраоперативна макроскопска инвазија на фацијалниот нерв, жртвувањето или зачувувањето на нервот се одлучува од случај до случај, во зависност од хистологијата на туморот и степенот на инвазијата на нервот, како и возраста и желбите на пациентот. Важно е да се соберат што е можно повеќе информации за туморот пред операцијата, да се дискутираат сценаријата со пациентот и да се биде во можност да се направи графт за време на аблативната процедура. Може да биде неопходна далечинска дисекција на нервните гранки со продолжена ресекција и замрзната анализа на границите на нервниот пресек, особено кај AdCC, која се карактеризира со екстензии на туморот по должината и во нервите.²⁶ Предоперативната парализа на лицето е главна негативен прогностички фактор.²⁴ Наметнува широка хируршка интервенција со често незадоволителни ексцизионални граници. Решавањето на нервниот дефицит за време на ресекција е соодветен терапевтски пристап.^{24,27}

Хируршки менаџмент на примарниот карцином кај малите SGC и ракот на сублингвалната жлезда. Мал SGC, редок ентитет, може да се појави во сите мукозни мембрани на главата и вратот (вклучувајќи ја носната празнина, назофаринксот, орофаринксот, хипофаринксот, цервикалниот хранопровод, гркланот, трахеата и усната шуплина). Ракот на сублингвалната жлезда е 10 пати поредок од малиот SGC.⁹



Слика 2. Алгоритам за третман на рак на паротидната жлезда. Виолетова: општи категории или стратификација; црвено: операција; темно зелена: радиотерапија; бело: други аспекти на управувањето; сина: системска антиканцерогена терапија.

ChT, хемотерапија; CNB, биопсија со јадро игла; KPAJ, изборна дисекција на вратот; ЕНИ, изборно зрачење на вратот; FNA, аспирација со фино игла; НД, дисекција на јазол; nVII, седми нерв; RT, радиотерапија.

^aДефиницијата за тумори со висок степен е опишана во Дел 1 од Дополнителниот материјал, достапен на <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100602>

Хирургијата е главниот третман за примарната ресекциона болест со традиционалниот отворен пристап кој е најшироко користен, иако неодамна се опишани ендоскопски и роботски пристапи.²⁸ Во серија од 450 пациенти со мали SGC, мултиваријантната анализа покажала напредна клиничка фаза и неповолен хистолошки подтип кои се поврзани со слабото преживување специфично за болеста.²⁹ Ова беше потврдено во голема студија на базата на податоци за надзор, епидемиологија и крајни резултати (SEER) на 1426 пациенти со мали SGC на орофарингсот.³⁰ Општо е прифатено дека слободна маргина од 1 cm е соодветна кај повеќето тумори; сепак, често се случува да се постигнат само милиметриски маржи. AdCC е особено познат по периневрално ширење (како што е

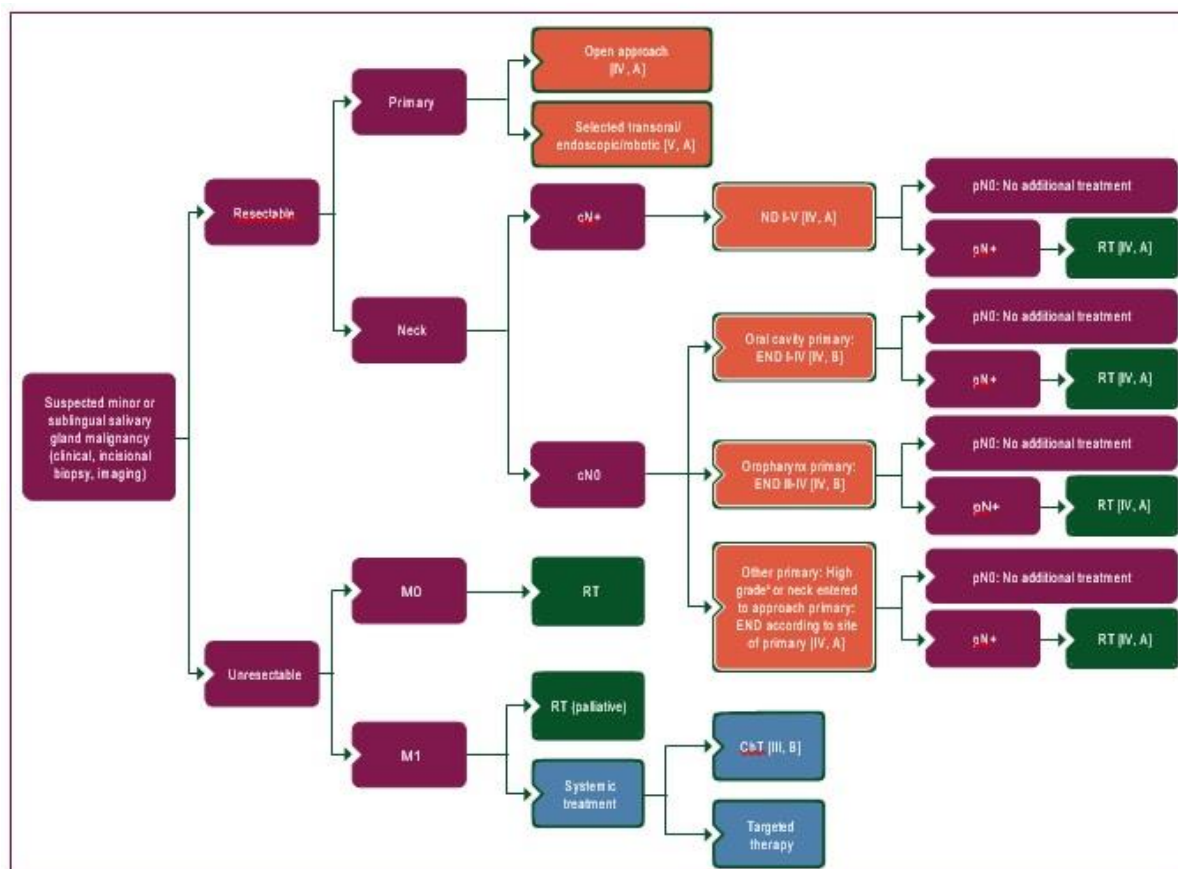
описано претходно), кое бара детално хируршко планирање и широки маргини, вклучувајќи ресекција на коскените структури.²⁴

Хируршки третман на примарниот кај рак на субмандибуларните жлезди

Најчестиот тип на малигнен тумор на субмандибуларните жлезди е AdCC^{31,32} Туморите ограничени во субмандибуларната жлезда бараат ресекција на жлездата и околните нивоа Ib лимфни јазли за да се обезбедат негативни маргини. Во случај на висок степен на малигнитет без клинички докази за зафатеност на цервикалните лимфни јазли, селективната дисекција на вратот што вклучува лимфни јазли на ниво I, II и III е стандардна процедура бидејќи преваленцата на метастази на цервикалните лимфни јазли кај малигнитет на субмандибуларните жлезди е висока, надминување на онаа на паротидните малигнии.^{24,32,33}

Иако може да биде тешко да се направи разлика помеѓу директна инвазија и емболична метастаза во лимфните јазли, некои студии идентификуваа поголемо јазолско ширење од очекуваното.³⁵ Елективна дисекција на вратот (КРАЈ) за малигни тумори на субмандибуларните жлезди треба да се планира врз основа на цитолошки и радиолошки наоди. Секогаш кога постои сомневање за малигнитет, анализата на замрзнатиот дел може да диктира продолжување на операцијата локално и да вклучи најмалку ниво Ib, но најчесто нивоа I, II и III на лимфните јазли.³²

Слика 3. Алгоритам за третман за мали или сублингвални SGC. Виолетова: општи категории



или стратификација; црвено: операција; темно зелена: радиотерапија; бело: други аспекти на управувањето; сина: системска антиканцерогена терапија.

ChT, хемотерапија; END:елективна дисекција на вратот; НД, дисекција на јазол; RT, радиотерапија; SGC, рак на плунковните жлезди.

^aДефиниција за висок степен на тумор е опишан во Дел 1 во Дополнителен Материјал, достапен на: <https://doi.org/10.1016/j.esmoor.2022.100602>.

Менаџирање со болест во вратот на cN + врат кај малигнитет на плунковните жлезди

Пријавената инциденца на позитивни вратни јазли кај паротидните карциноми варира помеѓу 10% и 40% и тие се јавуваат почесто кај пациенти со висок степен на малигнитет, напреднат Т статус, зафатеност на фацијалниот нерв и екстраглангуларна инвазија.^{36,37}

Најчесто зафатена лимфа нивоата на јазли се II, III и IV³⁸; сепак, вклученоста на нивоата I и V е исто така незанемарлива.^{35,39} При спроведување на терапевтска дисекција на вратот за клинички или радиолошки позитивни лимфни јазли (cN), препораката е да се спроведе сеопфатна дисекција на вратот на нивоата I-V.^{35,39}

Инциденцата на метастази во лимфните јазли за субмандибуларните карциноми при почетната презентација е околу 8%-33%.⁴⁰ Позитивните лимфни јазли често се наоѓаат на ниво I проследено со нивоа II и III, иако сите лимфни јазли можат да бидат вклучени со можност за прескокните ги метастазите на нивоа IV и V. Некои серии покажаа дури и позитивно зафаќање на лимфните јазли од 40% и 25% во нивоата IV и V, соодветно, што гарантира дисекција на вратот на ниво I-V за карциноми на субмандибуларните жлезди со cN+ врат.³¹

За мали SGC, истото важи, но во зависност од потеклото на примарните, може да бидат вклучени лимфни јазли надвор од вратот кои се релативно недостапни за операција, како што се ретрофарингеалните или медијастиналните јазли.

Елективна нодална дисекција за cN0 врат кај карцином на паротидната жлезда.

Кај карцином на паротидната жлезда на вратот cN0 со клинички и хистопатолошки фактори кои укажуваат на 15%-20% шанса за окултни регионални метастази, се препорачува ЕНД. Клинички прогностички фактори за патолошки позитивни лимфни јазли (pN+) се возраст >54 години, болка, pVII дисфункција и >T2 статус.^{41,42} Студија со употреба на END кај пациенти со T1-T2 N0 објави стапка на cN0 pN+ од 17%.⁴³ Хистопатолошка фактори (кои за жал стануваат јасни само откако ќе се ресецира примарната) вклучуваат хистолошки тип, средно или висок степен на тумор, екстраглангуларна инвазија на меките ткива и лимфна инвазија.^{40-42,44,45} Хистолошки типови со висока преваленца (>50%) cN0 pN+ болеста се карцином на плунковниот канал, недиференциран карцином, аденокарцином NOS, високо-квалитетен MEC, SCC и високо-степен трансформиран AdCC од очекуваните стапки, особено за AcCC со висок степен.^{36,38,39,43,44,46} Што се однесува до најдобрата стратегија за третман, некои лекари користат END проследено со постоперативна RT, додека други претпочитаат да користат елективно зрачење на вратот (ENI) (види RT дел).^{41,45,47-49}

Некои лекари предлагаат рутински ЕНД за секој пациент со сомнителен или познат карцином на паротидната жлезда; пријавените стапки на cN0 pN+ се движат од 22% до 45% во серија каде што сите пациенти биле подложени на END.^{36,43,50,51} Нивоата на лимфните јазли што треба да се решат се II, III и IV.^{39,40} Значителен дел (53%- 80%) од пациентите со pN+ болест при дисекција на вратот, исто така, ќе имаат метастатски наслаги во интрапаротидните лимфни јазли на „првиот ешалон“ (види претходно

Хируршко управување на примарниот во делот за рак на паротидната жлезда).^{24,40,52} Во една студија, 1 -11 паротидни лимфни јазли беа земен, со 80% од паротидните јазли вклучени кај пациенти со cN0 pN+.³⁸ Сè уште нема директен доказ дека ресекцијата на овие јазли ја зголемува локорегионалната контрола. Земен заедно, постојат три сценарија:

Низок ризик од окултни нодални заболувања (T1-T2 тумори, тумори со низок степен, млади пациенти)

По примарна ресекција ако се применува политиката на чекање, може да се одбрани до вратот³⁹

Повеќето лекари ќе спроведат дисекција на ниво II со замрзнат дел, претворајќи се во сеопфатна дисекција на вратот во ретките pN+ случаи,²⁴ но оставајќи го вратот нетретирани ако pN0

Системски END^{36,38,43,50,51} 2.

Фактори на ризик за cN0 pN+ откриени при хистологија на паротидектомија

ENI is recommended^{41,49} 3.

Висок ризик од окултни јазли заболување предоперативно

END (нивоа II, III и IV) и постоперативна RT на вратот врз основа на патологија. Ниво I (предно лоциран примарен) и ниво V (голем тумор лоциран во паротидната опашка со зголемен ризик од ширење до ниво V) дисекција на индикација^{39,45}

ENI, особено ако прогресијата со RT за примарниот тумор е веќе веројатна^{41,48,49}

Дисекција на ниво II, проширена до сеопфатна дисекција на вратот ако cN0 pN+ на замрзнат дел. Ако нема pN+, ENI до вратот ги следи наодите во патолошкиот извештај на ресецираниот примарен²⁴

END за cN0 врат со мали SGC.

За мали SGC, кога вратот е хируршки внесен како пристап до примарниот тумор, логично е хируршки да се работи и на вратот. Стапката на окултни метастази за потеклото на ларингеалниот, синоназалниот, надворешното акустично меатус и солзната жлезда е премногу ниска за да се оправда END.

Во усната шуплина (нивоа I, II, III и IV) и орофарингеална (нивоа II, III и IV) кај минорен SGC и кај висококвалитетен MEC и AdCC, окултните стапки во голема мера надминуваат 20% и е индициран END.^{53,54} END често се применува за сите тумори со висок стадиум и висок степен. Во една неодамнешна француска студија, сепак, не беше докажана никаква корист во однос на преживување без настани кога се споредуваат пациентите со cN0 AdCC кои биле подложени на END со оние кои не биле подложени на END, освен кога местото на потекло е усната шуплина. Во оваа серија, поголемиот дел (58%) од 322 случаи беа со мало потекло од плунковните жлезди.⁵⁵ Во голема серија од 3005 пациенти со MEC на усната шуплина и орофаринксот, END беше поврзан со корист за преживување за пациенти со висок степен и клиничка фаза на болеста T3-4.⁵⁶

END за cN0 врат кај карцином на субмандибуларните жлезди. За предоперативно познати карциноми на субмандибуларните жлезди со инаку cN0 врат, вклучувањето на субмандибуларната жлезда во селективна дисекција на вратот (нивоа I, II и III) се смета за стандардна процедура, откривајќи стапки на окултни метастази од 21%-23%.^{33,57} За целосно интра жлездени тумори, ако предоперативно е сигурно дека не се висок степен, ресекција на жлездата и околните нивоа Ib лимфни јазли може да биде доволна.³²

Радиотерапија (РТ)

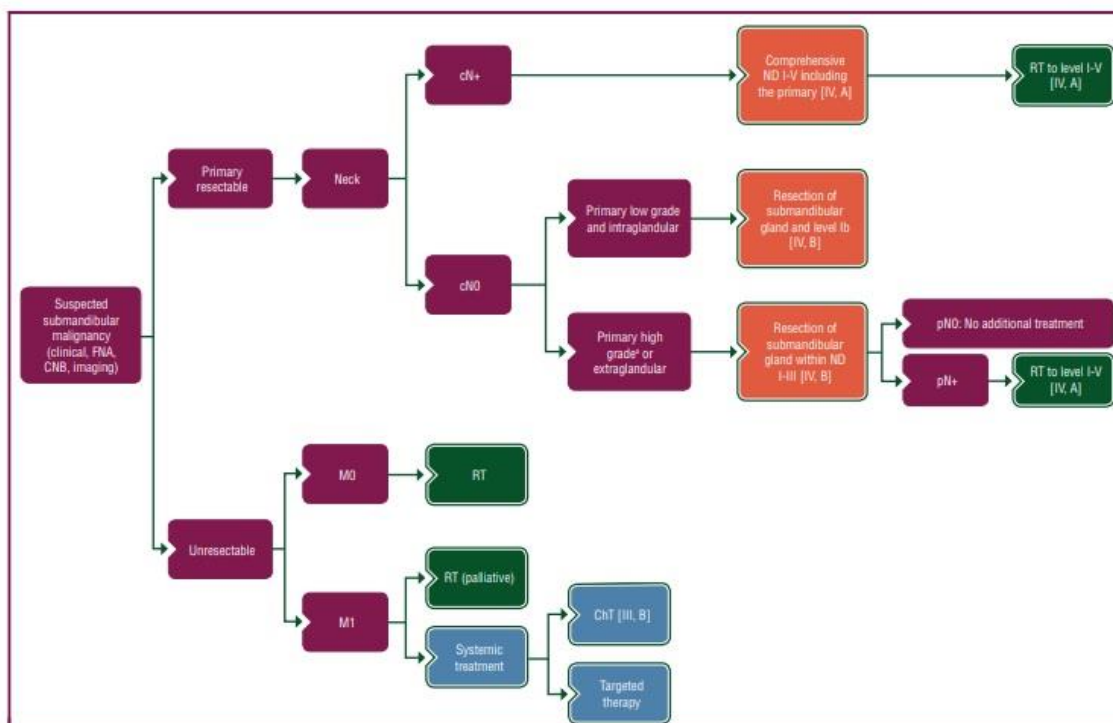
Пост – оперативен РТ за SGC

Историски гледано, SGCs се сметаа за отпорни на радиотерапија. Не постојат рандомизирани студии кои ја споредуваат хирургијата сама наспроти операцијата комбинирана со постоперативна РТ. Сепак, многу ретроспективни студии објавија корисни исходи со комбиниран пристап кај пациенти со напредната болест и негативни прогностички фактори за локорегионална контрола. Засновано на литература што користи анализа на усогласени парови или големи ретроспективни кохортни студии опишани во Дел 4 од Дополнителниот материјал, достапен на <https://doi.org/10.1016/j.esmoor.2022.100602>, постоперативна РТ во регионот на примарниот тумор се препорачува во случај на болест Т3-Т4, болест од висок/среден степен, блиски или нецелосни рабови на ресекција и/или периневрален раст.^{45,58} Употребата се препорачува на РТ (IMRT) интензитет модулирана радиотерапија со или терапија волуметриски модулирана радиотерапија (VMAT). За рак на паротидната жлезда што го напаѓа длабокиот лобус, инфратемпоралната јама и парафарингеалниот простор треба да бидат вклучени во полето. По нецелосна ресекција, доза од 33 x 2 Gy е опишана за примарниот туморски регион плус 1 cm маргина, со 30 x 2 Gy по чиста ресекција.^{45,58} Во случај на екстензивна периневрална инвазија, нервниот пат до базата на черепот треба да се разграничи.⁵⁹

Индикациите за ENI (25 x 2 Gy во текот на 5 недели) се исти како и индикациите за ЕНД. Општо земено, ENI е индициран во случај на тумори Т3-Т4 cN0 и подтипови од висок или среден степен, а исто така зависи од примарното место.⁵⁸ Ипсилатералните нивоа на јазол на вратот II и III треба да се третираат кај тумори на паротидната жлезда и ипсилатерални нивоа I, II и III кај тумори на субмандибуларните жлезди. Билатералниот ENI е индициран за тумори кои ја преминуваат средната линија. За мали SGC, најголем ризик за субклиничка болест на вратот е фарингеалната локација, болеста од висок степен и Т3-Т4 туморите. Ипсилатералниот ENI се препорачува за нивоа I, II и III.ж

Постоперативна РТ е индицирана за сите случаи на рNђ врат. Се препорачува доза од 30 2 Gy за засегнатото ниво, и 33 2 Gy во случај на екстранодална болест. За ipsi латералните изборни нивоа I-V, се препорачува доза од 25 2 Gy.⁵⁸

Слика 4. Алгоритам за третман за рак на субмандибуларните жлезди. Виолетова: општи категории или стратификација; црвено: операција; темно зелена: радиотерапија; бело: други аспекти на управувањето; сина: системска антиканцерогена терапија.



ChT хемотерапија; CNB, биопсија со јадрена игла; FNA, аспирација со фина игла; НД, дисекција на јазол; RT, радиотерапија. Дефиницијата за тумори со висок степен е опишана во Дел 1 од Дополнителниот материјал, достапен на <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100602>.

Комбинирање на постоперативна RT со хемотерапија. Не постојат големи серии кои ја анализираат улогата на комбинираната хемотерапија (ChT) и RT во постоперативниот амбиент во SGC. Во студијата 1008 на групата за онколошка терапија со радијациона терапија во фаза II (NCT01220583) и двете сценарија се споредуваат, но сè уште нема резултати.

Комбинирањето на постоперативниот ChT со RT во главниот SGC е евалуиран ретроспективно користејќи податоци од Националната база на податоци за рак на САД. Додавањето на ChT беше ограничено на тумори во доцна фаза со негативни карактеристики и не резултираше со бенефит за преживување.⁶⁰ Во ретроспективна кохортна студија, постоперативната хеморадиотерапија базирана на платина (n = 37) беше споредена само со постоперативна RT (n = 103). Во групата на хеморадиотерапија, повеќе пациенти имаа N+ болест, позитивни хируршки рабови и периневрална инвазија. Во мултиваријатната анализа, преживувањето без прогресија (PFS) не беше подобро со додавање на ChT.⁶¹ Споредливи резултати беа пријавени кај подгрупа на пациенти со високоризичен SGC.^{62,63} Во тековната фаза III, мултицентрична, рандомизирана, отворена етикета, француска студија, постоперативна или примарна само RT се споредуваат со истовремена RT плус цисплатин на 1, 22 и 43 дена за SGC и назален карцином. Сè уште

нема достапни резултати.⁶⁴ Нивото на докази за комбинирање на ChT со RT е ниско и овој третман не се препорачува надвор од клиничка студија.

Примарна RT за нересектибилен SGC. Примарниот третман за SGC без далечни метастази е операција со постоперативна RT кога е индицирано; сепак, куративната примарна RT е индицирана за пациенти со функционално нересектибилна болест или кои се несоодветни за операција поради коморбидитети.

Земајќи ја предвид локорегионалната контрола, преживувањето и компликациите, опциите за третман се третман со фотони или третман со честички со протони, неутрони или јаглеродни јони (C12). Во повеќето институти сè уште се применува примарна фотонска терапија до 70 Gy. Третманот со честички, особено C12 и особено за AdCC и тумори кои ја вклучуваат основата на черепот, може да биде алтернатива со потенцијално повисока локорегионална стапка на лекување во споредба со фотоните; сепак, овие опции за третман имаат ограничена достапност. Литературата што ја поддржува употребата на третман со честички е опишана во Дел 5 од Дополнителниот материјал, достапен на <https://doi.org/10.1016/j.esmoor.2022.100602>. Не се спроведени рандомизирани студии за споредување на примарниот третман со хеморадиотерапија наспроти само RT. Повеќето објавени студии известуваат за мали серии со различни хистолошки подтипови, користејќи различни режими на ChT.⁶² Во моментот нема докази за поддршка на комбинацијата на терапија со честички и истовремена ChT кај SGC.⁶⁵

Препораки

Хируршки третман на примарниот: рак на паротидната жлезда

Референтната процедура е тотална паротидектомија [IV, A].

За тумори со низок степен, особено постоперативно откриени, површната паротидектомија може да се смета за доволна [IV, A].

Ако nVII не е инфилтриран или грубо обвинен од тумор, нервот треба да се зачува [IV, A].

Предоперативно парализиран nVII бара nVII ресекција и примарна реконструкција и/или процедури за реанимација [IV, A].

Важно е да се соберат што е можно повеќе информации за туморот пред операцијата, да се дискутираат сценаријата со пациентот и да се биде во можност да се направи графт за време на аблативната процедура [IV, A].

Хируршки третман на примарниот: рак на субмандибуларните жлезди

Малигните тумори ограничени во субмандибуларната жлезда бараат најмалку ресекција на жлездата и околните нивоа Ib лимфни јазли [IV, A].

Во случај на висок степен на малигнитет без клинички докази за зафатеност на цервикалните лимфни јазли, вклучително и жлездата во селективна дисекција на вратот што ги вклучува нивоата I, II и III е индицирана [IV, A].

Хируршки третман на cN+ врат во SGC

Пациентите со позитивни лимфни јазли (клинички или радиолошки) треба да подлежат на сеопфатна дисекција на лимфните јазли што ги вклучува нивоата I-V [IV, A].

Хируршко управување на вратот cN0 кај рак на паротидната жлезда

Пациентите со низок ризик за cN0 pN+ пред операцијата (T1-T2, низок степен, ≤ 54 години) имаат три опции: (i) селективна дисекција на ниво II (проследена со гледање и чекање ако pN0 или продолжување на дисекција на вратот до нивоата I-V ако pN+); (ii)

КРАЈ до нивоата II, III и IV (проследено со гледај-и-чекај ако pN0 или RT до нивоата I-V ако pN+); (iii) ENI до нивоа I-V [IV, B].

Пациентите со фактори на ризик за cN0 pN+ откриени постоперативно треба да подлежат на ENI (cN0 најмалку нивоа II и III еднострано; pNp нивоа I-V) [IV, B].

Пациентите со висок ризик за cN0 pNp (T3-T4, висок степен, >54 години) имаат три опции: (i) селективна дисекција на ниво II (проследена со гледање и чекање ако pN0 или продолжување на дисекцијата на вратот до нивоа I-V ако pNp); (ii) КРАЈ до нивоата II, III и IV (проследено со гледај-и-чекај ако pN0 или RT до нивоата I-V ако pNp); (iii) ENI до нивоа I-V [IV, B].

Хируршки третман на cN0 вратот кај мали SGC

Како општо правило, END треба да се изврши кога вратот се внесува како пристап до примарната или за реконструкција [IV, B].

Кај туморите на ларингеален, синназален, надворешен акустичен меатус и потекло на солзната жлезда, стапките на pN+ се премногу ниски за да се оправда КРАЈ [IV, B].

За усната шуплина, орофаринксот, T3-T4 и големи тумори треба да се спроведе END или ENI. Нивоата зависат од локацијата на туморот и се споредливи со третманот за cN0 SCC на главата и вратот [IV, B].

Хируршко управување на вратот cN0 кај рак на субмандибуларната жлезда

Вклучувањето на жлездата во селективна дисекција на вратот што ги вклучува нивоата I, II и III е индицирано, освен ако туморот е интражледен и ако е докажана хистологија со низок степен (во тој случај може да биде доволна ресекција на жлездата и лимфните јазли на ниво Ib) [IV, B].

Постоперативна или примарна RT или хеморадиотерапија

Постоперативна локална RT се препорачува за T3-T4 и средно/висок степен на тумори и во случаи со блиски маргини на ресекција (1-5 mm; 30 x2 Gy), нецелосни маргини на ресекција (33 x 2 Gy) или периневрален раст [IV, A].

Постоперативна регионална RT се препорачува за случаи со pN+ (30 x 2 Gy) и екстранодално проширување (33 x 2 Gy). Еднострано ENI (25 x 2 Gy) се препорачува врз основа на истите критериуми за вклучување како и за ЕНД [IV, A].

Не постои доказ за корисен ефект од додавање на ChT на постоперативна RT на примарниот тумор и вратот [IV, C].

Кураивната примарна RT е индицирана за пациенти со функционално нересектабилна болест или кои се несоодветни за операција поради коморбидитети [IV, B].

Примарниот IMRT/VMAT фотон RT до 35 x 2 Gy до примарниот тумор и позитивните вратни јазли со ENI со еднакви индикации како за примарната операција може да резултираат со w50% локорегионална контрола [IV, B].

Третманот со примарни честички, имено C12, може да резултира со повисоки локорегионални контролни стапки во споредба со фотон RT (но со ограничена достапност) [IV, C].

Не постои доказ за корисен ефект од додавање на ChT на примарната RT кај пациенти со нересектирачки SGC или оние кои се несоодветни за операција [IV, C].

Управување со Локално Рекурентна и Метастатска болест

РТ

РТ може да се користи за третман на локално рекурентна болест и/или за палијација.

РТ за рекурентна болест.

Локалното повторување во областа со високи дози по почетната РТ останува предизвик. Кога операцијата не е опција, системските третмани (или ChT или насочени агенси) нудат ограничена корист со многу умерени вкупни стапки на одговор и затоа ретко се успешни во ублажување на локалните симптоми. Пред воведувањето на терапијата со честички, повторното зрачење со фотони се користеше со најголема претпазливост, особено на анатомски предизвикувачки места. Во меѓувреме, три групи го споделија своето искуство за повторно зрачење со користење на скенирани C12 во SGC,⁶⁶⁻⁶⁸ известувајќи за 1-годишно и 2-годишно вкупно преживување (OS) до 90% и 64%, соодветно, иако доцните токсичности беа забележани. Врз основа на овие студии, повторното зрачење со C12 се чини изводливо со стапки на одговор од околу 60% и умерени токсичности кај сериозно претходно третирани пациенти; сепак, C12 има ограничена достапност во Европа. Протоните стануваат се пошироко достапни, но недостигаат докази за поддршка на додадената вредност. Понатамошното зголемување на дозата треба да се користи внимателно. Нема докази за поддршка на комбинацијата на повторно зрачење и ChT за примарен третман на SGC.

РТ за палијација.

Во студијата RTOG 8502, РТ режим на 4 3,7 Gy во текот на 2 дена се повторуваше во циклуси од 4 недели. Седум од 75 пациенти имале хистологија на плунковните жлезди. Палијативен одговор беше забележан кај 65% од пациентите, што значително корелираше со бројот на циклуси.⁶⁹ За палијативна РТ на рак на главата и вратот, „шемата Кристи“ (16 3,125 Gy во текот на 4 недели) резултираше со 45% стапка на комплетен одговор и 28% стапка на парцијален одговор.⁷⁰ Овој распоред може да се земе предвид и кај пациенти со метастатски SGC со релативно долг животен век. За пациентите со AdCC или AcCC и оцена за статусот на перформанси на C3O од 0-1, може да се земе предвид уште попролонгиран распоред на РТ за палијација на локорегионалната болест или симптоматски далечни метастази. Сепак, во случај на краток животен век или статус на перформанси на C3O од 2-3, обично се претпочита краток распоред за фракционирање.

Олигометастатска болест.

За олигометастатско заболување, локорегионалните третмани како што се хирургија,⁷¹⁻⁷³ радиофреквентна аблација⁷⁴ или стереотактички RT75 може да се земат предвид во одбрани случаи, особено во AdCC. Во една студија, продолжениот интервал без болест (>36 месеци) и радикалната ресекција беа главните прогностички фактори кај 109 пациенти со AdCC и белодробни метастази кои биле подложени на метастасектомија.⁷¹

Системски третман за рекурентна и/или метастатска болест

Во случај на R/M болест, системскиот третман е предизвик, но може да биде итен, во зависност од подтипот и однесувањето на туморот. За сите типови на SGC со далечни метастази (71% од пациентите ќе прикажат или развијат R/M болест), просечниот OS е 15 месеци и 1-, 3- и 5-годишниот OS стапки се 54,5%, 28,4% и 14,8%. соодветно.⁷⁶ Сепак, ова многу варира помеѓу подтиповите.

Реткоста на SGC и неговата екстензивна хетерогеност го попречуваат акумулирањето на пациентите во големи размери во потенцијалните испитувања. Бројот на клинички испитувања кои ја оценуваат системската терапија кај R/M SGC е низок и нивната

интерпретација е тешка бидејќи повеќето студии од фаза II ги вклучуваат сите SGC подтипови, недостасува патолошки преглед за правилна хистопатолошка подтипизација и податоците за ефикасноста не се претставени по подтип.⁷⁷ Преглед на целните терапии евалуирани во SGC е претставена во дополнителна табела S6, достапна на <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100602>.

Системски третман за рекурентна и/или метастатска болест

Во случај на R/M болест, системскиот третман е предизвик, но може да биде итен, во зависност од подтипот и однесувањето на туморот. За сите типови на SGC со далечни метастази (71% од пациентите ќе прикажат или развијат R/M болест), просечниот OS е 15 месеци и 1-, 3- и 5-годишниот OS стапки се 54,5%, 28,4% и 14,8%. соодветно.⁷⁶ Сепак, ова многу варира помеѓу подтиповите.

Реткоста на SGC и неговата екстензивна хетерогеност го попречуваат акумулирањето на пациентите во големи размери во потенцијалните испитувања. Бројот на клинички испитувања кои ја оценуваат системската терапија кај R/M SGC е низок и нивната интерпретација е тешка бидејќи повеќето студии од фаза II ги вклучуваат сите SGC подтипови, недостасува патолошки преглед за правилна хистопатолошка подтипизација и податоците за ефикасноста не се претставени по подтип.⁷⁷

Преглед на целните терапии евалуирани во SGC е претставен во Supplementary Table S6, достапно на <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100602>.

MEC.

Пријавениот ризик од далечни метастази во MEC е 16% на 10 години.⁷⁸ Во R/M MEC, одговорите со цисплатин сам или во комбинација со други агенси [на пр. цисплатинадрија-мицинциклофосфамид (CAP) или цисплатин/гемцитабин] и паклитаксел како монотерапија се забележани кај мали групи на пациенти (три одговори на монотерапија со паклитаксел кај 14 пациенти во најголемата група MEC).⁷⁹ Спојувањето на генот CRTC1-MAML2, кое е вообичаено присутно во MEC, предизвикува нагорна регулација на лигандот амфирегулан на рецепторот на епидермален фактор на раст (EGFR),⁸⁰ што укажува на потенцијална улога за инхибиторите на EGFR. Извештаите за клиничка корист со EGFR инхибитор кај пациенти со MEC, сепак, се анегдотски и бараат понатамошно истражување.

AdCC

До денес, ниту еден системски третман не е покажан за подобрување на ОС кај пациенти со R/M AdCC. Метастатскиот AdCC генерално се карактеризира со повеќе локорегионални рецидиви придружени со далечни метастази во околу половина од случаите. Белите дробови се најчестото место на далечно ширење проследено со лимфните јазли, коските, црниот дроб итн. И покрај овие карактеристики, преживувањето на пациентите со R/M AdCC е генерално продолжено, со стапка на ОС од 40% на 10 години.⁷¹ Во овој контекст, активниот надзор би можел да биде рационален предлог кај високо селектирани пациенти (асимптоматски, мало оптоварување на туморот, белодробни метастази и стабилна болест). Метастазектомија на белите дробови треба да се земе предвид кај пациенти без други P/M туморски депозити, под услов целосна

хируршка ресекција да е изводлива и интервал без болести од примарната дијагноза е >36 месеци.⁷¹ Системскиот третман треба да биде резервиран за пациенти со прогресивна и/или симптоматска болест која инаку не може да се контролира. Се чини дека режимот базиран на цисплатин гарантира највисока стапка на одговор: 13% само со цисплатин и 25% (95% CI 11% до 39%) со CAP.⁸¹ Времетраењето на одговорот се движи широко од 7 до 77 месеци. Се чини дека карбоплатинот има ограничена активност и не е забележан одговор со паклитаксел или гемцитабин.⁸¹ Соединенијата приспособени за акциони цели како што се EGFR, KIT и рецепторот на факторот на раст на фибробластите не покажаа никаква активност.⁷⁹ Стратегиите фокусирани на патогенетски цели изгледаат поперспективни. Клиничките испитувања моментално оценуваат два агенси со различни стратегии: CB103, кој ги таргетира NOTCH факторите на транскрипција на онкоген (NCT03422679) и AL101, кој ја инхибира гама секретазата (ACCURACY; NCT03691207). Делумен одговор беше забележан кај 15% од пациентите (6/39) третирани со AL101 во 4 mg, и се проучува понатамошна титрација на лекот.⁸² Испитувања насочени кон MYB, белегот на AdCC, се во тек. Студија која комбинира вакцинација со MYB DNA со анти-програмирана имуноterapiја со протеин 1 на клеточна смрт во моментов регрутира пациенти (MYPHISMO; NCT03287427). Антиангиогените агенси (сорафениб, ленватиниб и акситиниб) беа испитани во последниве години, но стапките на одговор не надминуваа 15%⁷⁹ (погледнете Supplementary Table S7, достапно на <https://doi.org/10.1016/j.esmoor.2022.100602>).

Во овој контекст, акситиниб беше првиот агенс што покажа значително продолжување на PFS во споредба со плацебо во рандомизирано испитување во фаза II (однос на опасност 0,25, 95% CI 0,14-0,48),⁸³ што стана нов столб за идните испитувања. Активноста на имуните инхибитори на контролната точка сама по себе е нула кај пациенти со R/M AdCC.⁷⁹ Со оглед на разочарувачките резултати од системските третмани, силно се препорачува учество во клиничките испитувања.

AcCC

Далечни метастази се јавуваат кај 19% од пациентите со AcCC. Нема достапни податоци за ChT и улогата на фузионниот ген HTN3-MSANTD3 (присутен кај 4% од пациентите) е непозната и сè уште не е таргетирана. Сепак, анализата на фузија на NTRK ген мора да се спроведе кај пациенти со R/M AcCC бидејќи секреторниот карцином често погрешно се класифицира како AcCC, а туморите со NTRK фузиони гени реагираат исклучително добро на насочената терапија (види подолу).

Полиморфен аденокарцином.

Прогнозата на пациентите со полиморфен аденокарцином е генерално добра, а далечните метастази се ретки, пријавени само кај 4,3% од пациентите при презентација.⁸⁴ Нема достапни податоци за ChT или насочена терапија.

Аденокарцином NOS.

CAP, Монотерапијата со паклитаксел и гемцитабин или винорелбин во комбинација со цисплатин доведоа до ограничени стапки на одговор кај аденокарцином NOS. Ако туморот е позитивен на андроген рецептор и/или има HER2 засилување, најверојатно станува збор за карцином на плунковниот канал и мора да се третира на ист начин како карциномот на плунковниот канал (види подолу).⁸⁵

Карцином на плунковниот канал.

Педесет и четири проценти од пациентите со карцином на плунковниот канал третирали со куративна цел ќе развијат локорегионални рецидиви и/или далечни метастази. Кај пациенти со далечни метастази, најчесто е забележано ширење на белите дробови (54%) и коските (46%), но исто така е забележана висока стапка на метастази на мозокот (18%).⁸⁶ Со оглед на лошата прогноза и високата преваленца на далечни метастази (исто така во случај на локално или локорегионално повторување), често е потребна системска терапија. Средното време на преживување за пациенти со R/M болест кои добиваат палијативна симптоматска терапија е само 5 месеци.⁸⁷ Средствата кои ги таргетираат андрогенските рецептори и/или HER2 се ветувачки и се најдобро проучени терапии кај пациенти со карцином на плунковните канали. Проспективното испитување од фаза II кое го проценува ефектот на комбинирана блокада на андрогени со леупрорелин ацетат и бикалутамид кај 36 пациенти со SGC (од кои 34 биле карцином на плунковниот канал) покажа делумен или целосен одговор кај 41,7% од пациентите (95% CI 25,5% до 59,2%) и стабилна болест кај 44,4% (95% CI 27,9% до 61,9%).⁸⁸ Со оглед на ниската стапка на токсичност од степен 3/4, комбинираната блокада на андрогени игра важна улога во палијативниот третман на карциномот на плунковниот канал за андрогени рецептори. Андрогената депривациона терапијата за (ADT) исто така може да биде корисна во адјувантен сетинг. Врз основа на ретроспективни податоци, адјувантна ADT резултира со значително подобро 3-годишно преживување без болест кај пациенти со стадиум IVa карцином на плунковниот канал позитивен на андрогени рецептори [48,2% (95% CI 14,0% до 82,4%) наспроти 7,7% (9% CI 18,5% до 36,9%) во контролната група, која не примила адјувантна ADT].⁸⁹ Кај HER2-позитивен карцином на плунковниот канал, трастузумаб во комбинација со ChT базиран на таксан е најдобро проучен режим, со вкупна стапка на одговор од 70,2% (95% CI 56,6% до 81,6%) и просечен OS од 39,7 месеци (95% CI не достигна) пријавени за трастузумаб /доцетаксел кај 57 пациенти со карцином на плунковниот канал.⁹⁰ Оваа комбинација потенцијално може да се засили со додавање на друг агенс кој го таргетира HER2 (на пр. пертузумаб, лапатиниб) или, по прогресивна болест, замена на трастузумаб со конјугат на антитела трастузумабеемтанзин (T-DM1). Конгресот на Американското здружение за клиничка онкологија во 2019 година го нагласи потенцијалот на T-DM1 во SGC засилена со HER2, бидејќи 9 од 10 пациенти (0-3 линии на претходен третман, просечно од 2) одговориле на оваа третман. Веројатно повеќето од овие пациенти имале карцином на плунковниот канал. Просечниот PFS не беше постигнат по средно следење од 12 месеци.⁹¹ Во аналогија со позитивните резултати постигнати кај HER2-позитивниот карцином на дојка со додавање на пертузумаб на доцетаксел/трастузумаб и случаите пријавени за оваа комбинација кај карцином на плунковниот канал, оваа тројна комбинација заслужува да се следи во клиничките студии за карцином на плунковниот канал. Кај пациенти кои ко-изразуваат HER2 и андрогени рецептори, моментално не е јасно дали таргетирањето на андрогенските рецептори или HER2 е најдобриот пристап. Во случај на екстензивна или брзо прогресивна болест, HER2-таргетирана терапија во комбинација со ChT базирана на таксан е разумен избор во однос на антихормоналната терапија, како кај ракот на дојка, но нема докази за овој пристап (стручно мислење). Покрај андрогените рецептори и HER2, голем број мутации се забележани на пониски фреквенции кај карциномот на плунковните канали, кои формираат генетски пејзаж многу сличен на апокриниот карцином на дојка.⁹² Тие вклучуваат мутации на TP53 (53%-68%), PIK3CA (18%-26%), HRAS (16%-23%), BRAF (4%) и AKT1 (1,5%). Извештаите за употреба на овие цели во клиничката пракса се ретки.⁹³ Кога ќе се идентификуваат овие мутации, пожелно е пациентите да бидат

третирали во бакет студии. Најчесто користен режим на ChT кај P/M карцином на плунковниот канал е карбоплатинопаклитаксел.⁷⁹ Иако 30%-60% од карциномите на плунковните канали покажуваат позитивност на ИHC за програмиран смртен лиганд 1, нема достапни податоци од фаза II со инхибитори на имунолошкиот контролен пункт.⁹⁴

Секреторен карцином.

Докази за ефикасноста на инхибиторите на тропомиозин рецептор киназа (TRK) (на пример, e.g. larotrectinib, entrectinib, repotrectinib, LOXO-195) кај пациенти со секреторен карцином и фузија на гените NTRK се проширува.⁹⁵ Една неодамнешна фаза II студија која ја оценуваше ефикасноста на ларотректиниб кај NTRK-позитивни пациенти опфати 12 пациенти со секреторен карцином и објави стапка на одговор од 75%. Просечниот PFS не беше постигнат по средно следење од 9,9 месеци.⁹⁶ Одговор на терапијата кај пациенти со секреторен карцином, исто така, се забележани со ентректиниб и репоректиниб.^{97,98} Во моментот се регрутира фаза I/II испитување кое го оценува LOXO-195 во третман од втор ред и е отворено за вклучување на пациенти со NTRK фузија-позитивен SGC кои претходно биле третирани со TRK инхибитор и покажуваат прогресивна болест, неодговорност или нетолеранција (NCT03215511). Позитивното ИHC боење за TRK генерално е во корелација со фузијата на NTRK1 и NTRK2, дури и ако специфичноста е помала за SGCs (52%) во споредба со другите малигни тумори.⁹⁹ За третман со TRK инхибитори, потребна е потврда на PHK.

Други подтипови на SGC.

Други SGC подтипови. За некои хистолошки подтипови, нема или се достапни многу малку клинички докази за препорака за додавање на ИHC боење или молекуларна евалуација за идентификација на терапевтски таргети. Се прави ИHC боење за андрогени рецептори, се испитува HER2 експресијата со ИHC и FISH. Покрај нив се препорачува и NGS панелот со често афектираните гените кај други карциноми (PIK3CA, BRAF, NRAS, MET). . PIK3CA, BRAF, NRAS, MET). Важно е и да се испита NTRK генската фузија, со оглед на тоа што тие имаат голема импликација кај одредени пациенти.

Recommendations

RT

Повторното зрачење со C12 може да се смета за [IV, B]. Недостигаат докази за поддршка на додадената вредност на протонскиот третман [V, C].

Во моментот нема докази за поддршка на комбинацијата на повторно зрачење и ChT за примарен третман на SGC [IV, C].

Системски третман

Во случај на R/M болест, размислете за секвенционирање (NGS) на туморот [V, C].

Силно се препорачува учество во клинички испитувања [V, C].

AdCC

Во случај на активирана NOTCH мутација, се препорачува учество во клиничка студија за NOTCH инхибитор, доколку е можно [V, B].

Во случај на само метастаска промена на белиот дроб без локална рекурентна, чекање со набљудување е препорачаната стратегија додека не се појави рапидна прогресија во

селектирани случаи. In case of only lung metastases without local recurrence, a watch-and-wait strategy is recommended until complaints or rapid growth [III, B].

Во случај на зафаќање на црниот дроб и/или коските, постои помал праг за започнување (често поагресивен) системски третман [IV, C].

Кога започнувате системски третман, земете ги во предвид инхибиторите на ангиогенезата [III, C] или ChT базирани на платина (т.е. CAP или доксо-рубицинцисплатин) [III, B].

Карцином на плунковниот канал (SDC)

Во рекурентен или метастаски сетинг се започнува веднаш со системски третман [III]

Во случај на позитивност на андроген рецептор (>70% од IHC) земете го во предвид ADT (комбиниран антихормонален или антиандроген како единствен агенс) [III, B; ESCAT: II-B].

Во случај на позитивност на HER2(IHC score 3+ or FISH positivity) може да се земе во предвид docetaxel/ trastuzumab или TDM-1[III, B; ESCAT score: II-B; not European Medicines Agency (EMA) or Food and Drug Administration (FDA) approved].

За системска хемотерапија carboplatin/paclitaxel може да се земе во предвид. [III, B].

Secretory carcinoma

Кај пациенти со секреторен карцином и фузија на гените NTRK, се препорачува третман со TRK инхибитор (ентректиниб или ларотректиниб) [III, A; ESMO-Scale of Clinical Benefit Scale (MCBS) v1.1 резултат: 3; Резултат на ESCAT: I-C].

Останати SGC

Може да се земе во предвид палијативна ChT базирана на платина [III, B].

Следење , долгорочни импликации и преживување

Следењето е дизајнирано да открие Р/М болест. Не може да се обезбедат строги правила во отсуство на формални студии. Препорачано следење може да вклучи МР и КТ на градниот кош. Не постои консензус за вредноста на позитронската емисиона томографија за проценка на локалното повторување во споредба со конвенционалните слики.¹⁰⁰

Препораки

Следењето може да вклучи употреба на МРИ за локорегионално повторување и КТ на градниот кош за белодробни метастази [V, C].

Во AdCC, локорегионално сликовито испитување (по можност МНР на главата и вратот со администрација на контрастно средство) се предлага на секои 3-4 месеци во првите 2 години, на секои 6 месеци од третата до петтата година, а потоа на годишна основа потоа [V, C]. Треба да се земе предвид и КТ на белите дробови барем еднаш годишно.

За други пациенти со SGC кои немаат никакви докази за активност на болеста, се предлагаат редовни сликовити иследувања 1-2 пати годишно во првите 1-2 години, пред да се префрлат на поретко. Пациентите со резидуална/повторлива или метастатска болест треба да се скенираат поредовно (т.е. 2-4 пати годишно), но кога е присутна мала стапка на раст, фреквенцијата на снимање може да се намали [V, C]. Скеновите со МРИ се најдобрата алатка за снимање за локорегионална рекурентна болест [V, C].

Потребна е добра мултидисциплинарна програма за рековалесценција за секој пациент со SGC [V, B].

Менаџмент на рекурентен, нересектибилен локално напреднат и метастаски карцином на саливарни жлезди (NCCN 2023)

- Cisplatin/vinorelbine
- Cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide2 [category 2B])
- Paclitaxel (category 2A for non-adenoid cystic carcinoma [ACC]; category 2B for ACC)
- Carboplatin/paclitaxel
- Carboplatin/gemcitabine

Корисни во одредени околности

- Androgen receptor therapy for AR+ tumors

Leuprolide

Bicalutamide

- NTRK therapy for NTRK gene fusion-positive tumors

Larotrectinib**

Entrectinib**

- HER2 targeted therapy for HER2+ tumors

Trastuzumab

Ado-trastuzumab emtansine (TDM-1)**

Trastuzumab/pertuzumab,**

Docetaxel/trastuzumab

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (category 2B)**

- Lenvatinib (category 2B) for adenoid cystic carcinoma**
- Axitinib (category 2B)**
- Sorafenib (category 2B)**
- Pembrolizumab (for TMB-H tumors [≥ 10 mut/Mb])**

*Препораките се превземени од ESMO и NCCN

**Лековите не се на позитивна листа

*** Кај пациентот изборот на третман зависи од општата состојба на пациентот, достапноста на лекот во Р.Северна Македонија(односно ако е не е на позитивна листа на РСМ не се гарантира континуирана достапност на лекот), проценка на лекарот радиотерапевт -онколог.

SYSTEMIC THERAPY FOR SALIVARY GLAND TUMORS

Recurrent, Unresectable, or Metastatic Salivary Gland Tumors (with no surgery or RT option)	
The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, PS, goals of therapy).	
Preferred Regimens None	
Other Recommended Regimens - Cisplatin/vinorelbine¹ - Cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide² (category 2B) - Paclitaxel (category 2A for non-adenoid cystic carcinoma [ACC]; category 2B for ACC)³ - Carboplatin/paclitaxel^{4,5} - Carboplatin/gemcitabine⁶	Useful in Certain Circumstances - Androgen receptor (AR) therapy for AR+ tumors - Leuprolide⁷ - Bicalutamide⁸ <i>NTRK</i> therapy for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors - Larotrectinib^{9,10} - Entrectinib¹¹ - HER2-targeted therapy for HER2+ tumors^a - Trastuzumab^{b,12} - Ado-trastuzumab emtansine (TDM-1)¹³ - Trastuzumab/pertuzumab^{b,14} - Docetaxel/trastuzumab^{b,15} - Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (category 2B)¹⁶ - Lenvatinib (category 2B) for adenoid cystic carcinoma¹⁷ - Axitinib (category 2B)¹⁸ - Sorafenib (category 2B)¹⁹ - Pembrolizumab (for microsatellite instability-high [MSI-H], mismatch repair deficient [dMMR], TMB-H [≥ 10 mut/Mb] tumors)²⁰ - Dabrafenib/trametinib for <i>BRAF</i> V600E-positive tumors²¹ - Selpercatinib for <i>RET</i> gene fusion-positive tumors²²

Refer to ASCO/CAP guidelines for HER2 testing (Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/Collaborative American Pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2018;36:2105-2122).