

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-10-23>

Молекулярно-генетический портрет рака слюнных желез: поиск новых мишеней для таргетной терапии

А.В. Игнатова^{1, 2}, Ю.В. Алымов¹, И.С. Романов^{1, 3}¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1**Контакты:** Анастасия Валерьевна Игнатова annasurge@gmail.com

Введение. С учетом разнообразия морфологических подтипов и слабого клинического эффекта стандартной терапии комплексное геномное профилирование рака слюнных желез становится частью стратегии лечения пациентов с резистентностью к химиотерапии. Опухоли слюнных желез насчитывают более 20 гистологических типов, различающихся биологическими характеристиками, ответом на терапию и прогнозом. Поиск специфических терапевтически значимых маркеров и мутаций для различных гистологических типов опухолей слюнных желез позволит разработать диагностический алгоритм и улучшить результаты лечения.

Цель исследования – поиск терапевтически значимых молекулярно-генетических мишеней и иммуногистохимических маркеров при различных гистологических типах злокачественных новообразований слюнных желез.

Материалы и методы. В работе проанализированы данные 280 пациентов с нерезектабельным рецидивным и метастатическим раком слюнных желез с целью определения основных характерных терапевтически значимых ИГХ-маркеров (экспрессия рецепторов андрогена (AR), эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), эпидермального фактора роста (EGFR), программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) (combined positive score (CPS) – отношение количества клеток с экспрессией PD-L1 в опухоли, лимфоцитах, макрофагах к общему количеству опухолевых клеток, умноженное на 100), CD117, эстрогена (ER), прогестерона (PR), рап-TRK) и молекулярно-генетических мишеней (альтерации генов *ALK*, *BRAF*, *ERBB2*, *KIT*, *MET*, *RET*, *ROS1*, *SMO*, *AR*, *HRAS*, *PIK3CA*, *PDGFRA*, *NTRK1-3*) в зависимости от гистологического типа опухоли.

Результаты. На основании полученных данных по сравнению с результатами предыдущих исследований выявлено большее разнообразие терапевтически значимых мутаций, слияний и иммуногистохимических маркеров при различных гистологических типах опухолей. Повышенная экспрессия AR обнаружена не только при протоковой карциноме, но и при карциноме в плеоморфной аденоме, аденокарциноме без дополнительных уточнений, миоэпителиальной, мукоэпидермоидной, аденокистозной, ацинарноклеточной и полиморфной аденокарциномах. Слияния генов *ETV6-NTRK3* помимо секреторной карциномы выявлены при мукоэпидермоидной и протоковой карциномах. Мутации и слияния в гене *RET* обнаружены при протоковой и мукоэпидермоидной карциномах, а также при аденокарциноме без дополнительных уточнений.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют расширить группу пациентов, которым показано молекулярно-генетическое и иммуногистохимическое тестирование с целью индивидуализации терапии.

Ключевые слова: молекулярно-генетическое исследование, злокачественное новообразование слюнных желез, рецептор андрогена, рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа, рецептор эпидермального фактора роста, рецептор программируемой клеточной гибели, CPS, CD117, рецептор эстрогена, рецептор прогестерона, рап-TRK, *ALK*, *BRAF*, *ERBB2*, *KIT*, *MET*, *RET*, *ROS1*, *SMO*, *AR*, *HRAS*, *PIK3CA*, *PDGFRA*, *NTRK1-3*, секвенирование нового поколения, иммуногистохимическое исследование, таргетная терапия

Для цитирования: Игнатова А.В., Алымов Ю.В., Романов И.С. Молекулярно-генетический портрет рака слюнных желез: поиск новых мишеней для таргетной терапии. Опухоли головы и шеи 2024;14(4):10–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-10-23>

Molecular profile of salivary gland tumors: discovering new targets for therapy

A. V. Ignatova^{1, 2}, Yu. V. Alymov¹, I. S. Romanov^{1, 3}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Anastasia Valeryevna Ignatova annasurge@gmail.com

Introduction. Due to variety of morphological subtypes and poor clinical response, comprehensive molecular profiling for salivary gland cancers become a part of treatment strategy for chemotherapy-resistant cases. Tumors of the salivary glands include more than 20 histological types distinguished by their biological characteristics, response to therapy, and prognosis. The search for specific therapeutically significant markers and mutations for various histological types of salivary gland tumors may allow the development of a diagnostic algorithm and improve patient treatment results.

Aim. To search for therapeutically significant molecular and genetic targets and immunohistochemical markers in various histological types of malignant salivary gland tumors.

Materials and methods. We analyzed data on 280 patients with unresectable recurrent and metastatic salivary gland cancer to identify the main characteristic therapeutically significant immunohistochemical (androgen receptor (AR), epidermal growth factor receptor type 2 (HER2neu), epidermal growth factor receptor (EGFR), programmed cell death receptor 1 (PD-L1) (CPS), CD117, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), pan-TRK) and molecular genetic targets (*ALK, BRAF, ERBB2, KIT, MET, RET, ROS1, SMO, AR, HRAS, PIK3CA, PDGFRA, NTRK1-3*) depending on the histological subtype of the tumor.

Results. Based on the results obtained, in comparison with previous studies, a greater diversity of therapeutically significant mutations, fusions and immunohistochemical markers was revealed for various histological types of tumors. Interestingly, increased expression of AR was detected not only in salivary duct carcinoma, but also in carcinoma ex pleomorphic adenoma, adenocarcinoma not otherwise specified, myoepithelial, mucoepidermoid, adenoid cystic, acinic cell, polymorphous adenocarcinomas. *ETV6-NTRK3* gene fusions in addition to secretory carcinoma were detected in mucoepidermoid and salivary duct carcinomas. Mutations and fusions in the *RET* gene have been identified in ductal and mucoepidermoid carcinomas, as well as adenocarcinoma not otherwise specified.

Conclusion. The results of the study allow to expand the group of patients for molecular genetic and IHC testing in order to individualize therapy.

Keywords: molecular profiling, salivary gland cancer, androgen receptor, epidermal growth factor receptor type 2, epidermal growth factor receptor, programmed cell death receptor, CPS, CD117, estrogen receptor, progesterone receptor, pan-TRK, *ALK, BRAF, ERBB2, KIT, MET, RET, ROS1, SMO, AR, HRAS, PIK3CA, PDGFRA, NTRK1-3*, new-generation sequencing, immunohistochemical examination, targeted therapy

For citation: Ignatova A.V., Alymov Yu.V., Romanov I.S. Molecular profile of salivary gland tumors: discovering new targets for therapy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(4):10–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-10-23>

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) слюнных желез (СЖ) относятся к редким опухолям и составляют менее 5 % всех злокачественных опухолей головы и шеи. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно регистрируется более 50 тыс. новых случаев ЗНО СЖ; в 2020 г. заболеваемость и смертность составили 0,59 и 0,23 случая на 100 тыс. населения соответственно [1].

Опухоли СЖ включают множество различных морфологических типов. Более того, совершенствование методов диагностики и молекулярно-биологического тестирования способствует выявлению новых подтипов известных заболеваний, что приводит к необходимости постоянного обновления классификации. В 2022 г. вышло 5-е издание классификации опухолей СЖ ВОЗ, где было много изменений. В нее вошли 39 патологий СЖ, которые разделены на 4 категории: неопухолевые эпителиальные поражения, злокачественные, доброкачественные эпителиальные и мезенхимальные опухоли СЖ [2].

Согласно классификации опухолей СЖ ВОЗ 5-го издания в настоящее время выделяют следующие гистологические подтипы рака СЖ:

- мукоэпидермоидную карциному (МЭК);
- аденокистозную карциному (АКК);
- ацинарноклеточную карциному (АцКК);
- протоковую карциному (ПК);
- полиморфную аденокарциному (классический и крибриформный подтипы);
- эпителиально-миоэпителиальную карциному;
- гиалинизирующую светлоклеточную карциному;
- базальноклеточную аденокарциному;
- сальную аденокарциному (аденокарциному СЖ);
- секреторную карциному (mammary analogue secretory carcinoma, MASC);
- микросекреторную аденокарциному;
- внутритротоковую карциному (карциному вставочных протоков и апокриновый подтип);
- аденокарциному без дополнительных уточнений (БДУ);
- миоэпителиальную карциному;

- муцинозную аденокарциному (папиллярный, коллоидный, перстневидный и смешанный подтипы);
- склерозирующую микрокистозную аденокарциному;
- карциному из плеоморфной аденомы;
- карциносаркому;
- плоскоклеточный рак;
- лимфоэпителиальную карциному;
- сиалобластому;
- рак СЖ БДУ (низкодифференцированную и онкоцитарную карциномы) [2, 3].

Наиболее важными изменениями в новой классификации являются: 1) интерпретация данных цитологических исследований в соответствии с Миланской классификацией цитологической патологии СЖ [4] (табл. 1); 2) использование данных молекулярно-генетического исследования для определения новых подтипов опухолей; 3) определение степени дифференцировки опухолей, которая влияет на прогноз [3].

Таблица 1. Диагностические категории согласно Миланской классификации цитологической патологии слюнных желез в соответствии с риском развития злокачественных новообразований (ЗНО), %

Table 1. Diagnostic categories per the Milan System for reporting salivary gland cytopathology in accordance with the risk of malignancy development, %

Диагностическая категория Diagnostic category	Риск развития ЗНО Risk of malignancy
Недиагностическая категория I или неудовлетворительный материал Non-diagnostic category I or unsatisfactory material	25
Категория II — неопухольный процесс Category II — non-neoplastic	10
Категория III — атипия неопределенного значения Category III — atypia of undetermined significance	20
Категория IV — новообразование Category IV — neoplasm	
IVA — доброкачественное новообразование IVA — benign neoplasm	<5
IVB — новообразование с неопределенным злокачественным потенциалом IVB — neoplasm of uncertain malignant potential	35
Категория V — подозрение на ЗНО Category V — suspicious of malignancy	60
Категория VI — ЗНО Category VI — malignant	90

Многие типы ЗНО СЖ (например, МЭК, АцКК, аденокистозная, секреторная, гиалинизирующая

светлоклеточная карциномы, полиморфная, муцинозная и микросекреторная аденокарциномы) определяются в зависимости от наличия изменений в геноме, таких как слияние генов и мутации, специфичные для конкретного типа опухоли (табл. 2).

В большинстве исследований, посвященных лекарственному лечению ЗНО СЖ, выделяют 2 группы этих опухолей: АКК и остальные виды рака СЖ. При АКК применяют цитотоксическую химиотерапию и таргетную терапию, а при других гистологических типах — таргетную терапию, химио-, гормоно- и иммунотерапию [8, 9–11].

В настоящее время нет четкого понимания, какой из терапевтических подходов является наилучшим, поскольку вследствие редкости патологии и гетерогенности морфологических типов рака СЖ рандомизированные клинические исследования, посвященные оценке результатов лечения этого заболевания, не выполнялись. Согласно проведенным ранее исследованиям химиотерапия обеспечивает низкий уровень ответа при АКК (5–22 %), в то время как при других гистологических типах ЗНО СЖ частота ответа колеблется от 30 до 40 %. Данные о влиянии химиотерапии на общую выживаемость (ОВ) отсутствуют, но описано ее потенциальное воздействие на качество жизни пациентов [12].

Аденокистозная карцинома представлена миоэпителиальными и эпителиальными клетками с перестройками в генах *MYB/MYBL1*, *L1-NFIB*, которые встречаются почти в 65 % случаев. Частота развития отдаленных метастазов после радикального лечения колеблется от 40 до 50 %, примерно в 15 % случаев заболевание протекает агрессивно. В настоящее время не существует стандартной терапии для пациентов с метастатическим течением болезни, а химиотерапия, антиангиогенные препараты и ингибиторы контрольных точек имеют ограниченную эффективность. Следует отметить, что, несмотря на различное клиническое течение рака СЖ, обусловленное гистологическими типами опухолей, схемы лечения однотипны [8].

Агрессивность АКК обусловлена молекулярно-генетическим профилем опухоли, в частности мутациями в гене *NOTCH1*. По данным R. Ferrarotto и соавт., мутации в этом гене выявляют примерно у 15 % пациентов со специфическим фенотипом опухоли с солидным компонентом и метастазами в кости и печень [13]. Также считается, что мутации в гене *NOTCH1* ассоциированы с худшим прогнозом [14]. По данным консенсусной кластеризации, проведенной в ходе протеогеномных исследований, выявлены 2 подтипа АКК: АКК-I (37 % случаев) и АКК-II (63 % случаев). При АКК-I наблюдаются выраженная активация *MYC*, генов-мишеней *MYC* и сплайсинга матричной РНК, увеличение числа мутаций, активирующих *NOTCH*, и значительно худший прогноз. Для АКК-II характерны

Таблица 2. Гистологические типы злокачественных опухолей слюнных желез и их молекулярно-генетическая характеристика [3, 5–7]
Table 2. Histological types of malignant tumors of the salivary glands and their molecular and genetic characteristic [3, 5–7]

Гистологический тип Histological type	Характеристика Characteristic	Иммуногисто- химический маркер-аналог Immunohistochemical marker
Мукоэпидермоидная карцинома (8430/3) Mucoideroid carcinoma (8430/3)	<i>CRTC1-MAML2</i> -перестройка (40–90 % случаев). <i>CRTC1-MAML2</i> rearrangement (40–90 % of cases). <i>CRTC3-MAML2</i> -перестройка (6 % случаев). <i>CDKN2A</i> -делеция (25 % случаев). <i>CRTC3-MAML2</i> rearrangement (6 % of cases). <i>CDKN2A</i> deletion (25 % of cases). Мутации включены в определение типа Mutations are included in determination of the type	Areg
Аденокистозная карцинома (8200/3) Adenoid cystic carcinoma (8430/3)	<i>MYB</i> -перестройка/активация/амплификация (~80 % случаев). <i>MYBL1</i> -перестройка/активация/амплификация (~10 % случаев). <i>MYB</i> rearrangement/activation/amplification (~80 % of cases). <i>MYBL1</i> rearrangement/activation. <i>NOTCH</i> -мутации (14 % случаев). <i>NOTCH</i> mutations (14 % of cases). Мутации включены в определение типа Mutations are included in determination of the type	Myb NICD
Ацинарно-клеточная карцинома (8550/3) Acinar cell carcinoma (8430/3)	<i>NR4A3</i> -перестройка/активация (85 % случаев). <i>MSANTD3</i> -перестройка/амплификация (4 % случаев) <i>NR4A3</i> rearrangement/activation (85 % of cases). <i>MSANTD3</i> rearrangement/amplification (4 % of cases)	NR4A3
Полиморфная аденокар- цинома (8525/3) Polymorphic adenocarcinoma (8525/3) классический подтип classic subtype крибриформный подтип cribriform subtype	<i>PRKD1</i> -мутации (73 % случаев). <i>PRKD1</i> mutations (73 % of cases). <i>PRKD1</i> -перестройки (38 % случаев). <i>PRKD2</i> -перестройки (14 % случаев). <i>PRKD3</i> -перестройки (19 % случаев). <i>PRKD1</i> mutations (73 % of cases). <i>PRKD1</i> mutations (38 % of cases). <i>PRKD2</i> mutations (14 % of cases). <i>PRKD3</i> mutations (19 % of cases). Мутации включены в определение типа Mutations are included in determination of the type	—
Эпителиально-миоэпите- лиальная карцинома (8562/3) Epithelial myoepithelial carcinoma (8562/3)	<i>HRAS</i> -мутации (78 % случаев) <i>HRAS</i> mutations (78 % of cases)	—
Гиалинизирующая светлоклеточная карци- нома (8310/3) Hyalinizing clear cell carcinoma (8310/3)	<i>EWSR1-ATF1</i> -перестройка (93 % случаев). <i>EWSR1-CREM</i> -перестройка (<5 % случаев). <i>EWSR1-ATF1</i> rearrangements (93 % of cases). <i>EWSR1-CREM</i> rearrangements (<5 % of cases). Мутации включены в определение типа Mutations are included in determination of the type	—
Базальноклеточная аденокарцинома (8147/3) Basal cell adenocarcinoma (8147/3)	<i>CYLD</i> -мутации (29 % случаев). <i>CYLD</i> mutations (29 % of cases). <i>CTNNB1</i> -перестройка <i>CTNNB1</i> rearrangement	β-катенин, LEF-1 β-catenin, LEF-1
Сальная аденокарцинома (8410/3) Sebaceous adenocarcinoma (8410/3)	<i>MSH2</i> -потеря (10 % случаев) <i>MSH2</i> loss (10 % of cases)	—
Секреторная карцинома (8502/3) Secretory carcinoma (8502/3)	<i>ETV6-NTRK3</i> -перестройки (>90 % случаев). <i>ETV6-RET2</i> (5 % случаев). <i>ETV6-MET</i> -перестройки (<1 % случаев). <i>TV6-MAML3</i> -перестройки (<1 % случаев). <i>VIM-RET</i> -перестройки (≤1 % случаев). <i>ETV6-NTRK3</i> (>90 % of cases). <i>ETV6-RET2</i> (5 % of cases). <i>ETV6-MET</i> (<1 % of cases). <i>TV6-MAML3</i> (<1 % of cases). <i>VIM-RET</i> rearrangements (≤1 % of cases). Мутации включены в определение типа Mutations are included in determination of the type	pan-TRK

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Гистологический тип Histological type	Характеристика Characteristic	Иммуногисто- химический маркер-аналог Immunohistochemical marker
Микросекреторная аденокарцинома Microsecretory adenocarcinoma	<i>MEF2C-SS18</i> -перестройка (>90 % случаев). <i>MEF2C-SS18</i> rearrangements (>90 % of cases). Мутации включены в определение типа Mutations are included in determination of the type	—
Внутрипротоковая карцинома Ductal carcinoma in situ карцинома вставочных протоков intercalated duct carcinoma апокриновый подтип apocrine subtype	<i>RET</i> -перестройки (47 % случаев). <i>RET</i> rearrangements (47 % of cases). <i>PIK3CA</i> -мутации, <i>HRAS</i> -мутации <i>PIK3CA</i> mutations, <i>HRAS</i> mutations	—
Протоковая карцинома (8500/3) Ductal carcinoma (8500/3)	<i>ERBB2</i> (HER2)-амплификация (31 % случаев). <i>FGFR1</i> -амплификация (10 % случаев). <i>TP53</i> -мутации (56 % случаев). <i>PIK3CA</i> -мутации (33 % случаев). <i>HRAS</i> -мутации (33 % случаев). <i>ERBB2</i> (HER2) amplification (31 % of cases). <i>FGFR1</i> amplification (10 % of cases). <i>TP53</i> mutations (56 % of cases). <i>PIK3CA</i> mutations (33 % of cases); <i>HRAS</i> mutations (33 % of cases). <i>AR</i> -гиперкопийность (35 % случаев). <i>AR</i> hypertranscription (35 % of cases). <i>PTEN</i> -потеря (38 % случаев). <i>CDKN2A</i> -потеря (10 % случаев) <i>PTEN</i> loss (38 % of cases). <i>CDKN2A</i> loss (10 % of cases)	HER2 AR
Аденокарцинома БДУ (8140/3) Adenocarcinoma NOS (8140/3)	—	—
Миоэпителиальная карцинома (8982/3) Myoepithelial carcinoma (8982/3)	<i>PLAG1</i> -перестройки (38 % случаев). <i>EWSR1</i> -перестройки (13 % случаев) <i>PLAG1</i> rearrangements (38 % of cases). <i>EWSR1</i> rearrangements (13 % of cases)	Plag1
Муцинозная аденокарци- нома — папиллярный, коллоидный перстневид- ный и смешанный подтипы Mucinous adenocarcinoma: papillary, colloid, signet ring and mixed subtypes	<i>AKT1 E17K</i> -мутации (100 % случаев). <i>TP53</i> -мутации (88 % случаев). <i>AKT1 E17K</i> mutations (100 % of cases). <i>TP53</i> mutations (88 % of cases). Мутации включены в определение подтипа Mutations are included in determination of the subtype	—
Склерозирующая микрокистозная адено- карцинома Sclerosing microcystic adenocarcinoma	<i>CDK11B</i> -мутация (1 случай) <i>CDK11B</i> mutation (1 case)	—
Карцинома в плеоморф- ной аденоме (8941/3) Carcinoma ex pleomorphic adenoma (8941/3)	<i>PLAG1</i> -перестройки/амплификация (73 % случаев). <i>PLAG1</i> rearrangements/amplification (73 % of cases). <i>HMG2A2</i> -перестройки/амплификация (14 % случаев). <i>TP53</i> -мутации (60 % случаев) <i>HMG2A2</i> rearrangements/amplification (14 % of cases). <i>TP53</i> mutations (60 % of cases)	Plag1 Hmga2
Карциносаркома (8980/3) Carcinosarcoma (8980/3)	—	—

Окончание табл. 2

End of table 2

Гистологический тип Histological type	Характеристика Characteristic	Иммуногисто- химический маркер-аналог Immunohistochemical marker
Плоскоклеточный рак (карцинома) 8070/3 Squamous cell carcinoma (carcinoma) 8070/3	—	—
Лимфоэпителиальная карцинома (8082/3) Lymphoepithelial carcinoma (8082/3)	—	—
Сиалобластома (8974/1) Sialoblastoma (8974/1)	—	—
Рак слюнных желез БДУ Salivary gland cancer NOS низкодифференциро- ванная карцинома (8020/3) poorly differentiated carcinoma (8020/3) онкоцитарная карцинома (8290/3) oncosytic carcinoma (8290/3)	—	—

Примечание. БДУ — без дополнительных уточнений; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа; AR — рецепторы андрогена.

Note. NOS — not otherwise specified; HER2 — epidermal growth factor receptor type 2; AR — androgen receptors.

повышенная активация *TP63* и рецепторных тирозинкиназ (AXL, MET и EGFR), а также менее агрессивное клиническое течение. Выявления мутаций в генах *TP63* и *MYC* было достаточно для отнесения опухолей к тому или иному подтипу АКК, что подтверждено данными, полученными в одной независимой группе пациентов с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования и в двух дополнительных независимых группах с помощью РНК-секвенирования [15]. Наличие множественных изменений в белках-мишенях/сигнальных путях при каждом подтипе АКК открывает возможности для комбинированной терапии этого заболевания [15]. Потенциальными лекарственными мишенями при АКК-I являются PRMT5, *NOTCH1* [16] и BCL2, при АКК-II — сигнальные пути EGFR, AXL и MEK/AKT [15]. В настоящее время новые таргетные препараты, действующие на вышеуказанные мишени, проходят клинические исследования I–II фазы, однако в большинстве случаев отмечается низкая частота объективного ответа [17–20].

Результаты мультицентрового исследования II фазы показали эффективность мультикиназного ингибитора ленватиниба — ингибитора факторов роста эндотелия сосудов (VEGFR), фибробластов (FGFR)

и тромбоцитов (PDGFR). У большинства пациентов с нерезектабельной рецидивной и метастатической АКК отмечены высокие уровень контроля над заболеванием и частота стабилизации заболевания: частичный ответ достигнут в 15,6 % случаев, стабилизация заболевания — в 75 %, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 17,5 мес [21].

Другие типы ЗНО СЖ обладают большим разнообразием молекулярных мишеней, которые можно потенциально использовать при планировании лечения. Например, ПК является агрессивной опухолью, характеризующейся гиперэкспрессией AR (80–90 % случаев), гиперэкспрессией HER2 (16–83 % случаев) и — реже — мутациями в генах *PI3KCA*, *HRAS* и *BRAF* [22].

При положительной экспрессии AR можно применять андрогендепривационную терапию (бикалутамид, энзалутамид, абиратерона ацетат, апалутамид), что позволяет улучшить показатели ВБП и ОВ пациентов с ПК СЖ [23, 24].

С учетом гиперэкспрессии HER2 в опухоли применение HER2-ингибиторов, как и при раке молочной железы, представляется перспективным. В исследовании II фазы трастузумаб в качестве монотерапии у 14 пациентов показал низкую эффективность: медиана ВБП

составила 4,2 мес [25]. Однако комбинация трастузумаба с доцетакселом позволила улучшить результаты лечения: показатель общего ответа на терапию составил 70,2 %, медиана ВБП — 8,9 мес, ОБ — 39,7 мес [26]. В настоящее время также проводятся клинические исследования других HER2-ингибиторов (комбинации трастузумаба с пертузумабом, трастузумаба эмтанзина и др.); показатели общего ответа на терапию достигают 80–90 % [27].

Открытая в прошлом десятилетии A. Skálóva секреторная карцинома (MASC) по гистологическому строению похожа на секреторную карциному молочной железы и локализуется преимущественно в околоушных СЖ. Молекулярно-генетический портрет MASC чаще всего представлен слиянием (транслокацией) генов *ETV6-NTRK3* (>90 % случаев), реже — *ETV6-RET2* (5 % случаев), *ETV6-MET* (<1 % случаев), *ETV6-MAML3* (<1 % случаев), *VIM-RET* (<1 % случаев), *ETV6-ABL1*, *ETV6-LPXN* и др. [3, 5–7, 28, 29]. С учетом характерной перестройки в гене *NTRK3* при местно-распространенных и метастатических секреторных карциномах можно ожидать отличный ответ на таргетную терапию энтректинибом и ларотректинибом у большинства пациентов. Согласно результатам исследований энтректиниба (STARTRK-1 и STARTRK-2) в общей когорте у 194 больных со слияниями *NTRK* частота объективного ответа на терапию составила 62,4 %, полный ответ (ремиссия) наблюдался в 16,5 % случаев. Медиана продолжительности ответа на терапию составила 29,4 мес, медиана ВБП — 15,7 мес, медиана ОБ — 38,2 мес [30–35].

Иммунотерапия не показала свою эффективность при ЗНО СЖ [36]. Экспрессия рецептора программируемой гибели 1 (PD-L1) выявляется крайне редко, преимущественно при ПК [37].

Данные последних клинических исследований с применением однокомпонентной иммунотерапии (пембролизумаб, ниволумаб) весьма разочаровывают с точки зрения частоты объективного ответа (максимальный — 12 % при применении пембролизумаба) и ВБП (медиана — 4 мес) [38–41].

Лучшие результаты отмечены при применении комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилиумабом [42]. Примечательно, что активность этой комбинации выше при ПР (25 % случаев) по сравнению с АКР (6 % случаев) и другими гистологическими типами рака СЖ (16 % случаев). Таким образом, применение иммунотерапии целесообразно только при определенных типах ЗНО СЖ. Однако ингибиторы контрольных точек иммунного ответа исследованы на небольших группах пациентов со смешанными гистологическими типами ЗНО СЖ, что обуславливает необходимость проведения дополнительных исследований на больших группах больных и определенных гистологических подтипах.

Согласно различным клиническим рекомендациям (Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology (ESMO)), European Reference Network for Rare adult Solid Cancer (EURACAN)) [43] таргетная терапия нерезектабельных и метастатических форм ЗНО СЖ должна основываться на молекулярном профилировании. Так, в исследовании MyPathway Па фазы достигнута частота общего ответа на таргетную терапию 63 % при использовании режимов без химиотерапии, подобранных с учетом специфического молекулярно-генетического профилирования опухолей [8, 44]. Несомненно, требуется дальнейшее изучение молекулярно-генетических особенностей опухолей и возможностей таргетной терапии как в монорежиме, так и в комбинации, с целью индивидуализации подхода к пациентам и достижения наилучшего эффекта.

С учетом морфологического и молекулярно-генетического разнообразия ЗНО СЖ наиболее актуальным является поиск терапевтически значимых мутаций, что позволило бы использовать персонализированный подход к лечению пациентов с данной патологией, особенно при исчерпании резервов стандартной лекарственной терапии. Более того, нельзя исключить возможные популяционные различия в частоте молекулярно-генетических изменений, обусловленные этнической гетерогенностью, которые выявлены в проведенных ранее зарубежных исследованиях. Молекулярно-генетическое тестирование, особенно полногеномное секвенирование, в настоящее время является относительно экономически затратным методом и не входит в стандарты диагностики ЗНО СЖ.

Цель исследования — поиск терапевтически значимых молекулярно-генетических мишеней и иммуногистохимических маркеров при различных гистологических типах ЗНО СЖ.

Материалы и методы

Проанализированы данные 280 пациентов с различными гистологическими типами ЗНО СЖ, которым проводили ИГХ-исследование и МГИ в полном (FoundationOne®CDx) или сокращенном объемах с целью выявления потенциальных мишеней для терапии. В исследование вошли 138 пациентов с АКК, 57 — с ПК, 6 — с МЭК, 12 — с миоэпителиальной карциномой, 9 — с карциномой в плеоморфной аденоме, 16 — с аденокарциномой БДУ, 1 — с муцинозной карциномой, 9 — с АцКК, 2 — с карциносаркомой, 9 — с плоскоклеточным раком, 4 — с низкодифференцированным раком, 1 — с секреторной карциномой (MASC), 3 — с крибриформной аденокарциномой, 2 — с полиморфной аденокарциномой, 2 — с базальноклеточным раком.

Исходя из экономической целесообразности и клинической значимости, в нашем исследовании мы постарались охватить наиболее терапевтически значимые

на сегодняшний день мутации, позволяющие подобрать персонафицированное лечение.

В список наиболее актуальных потенциальных терапевтически значимых молекулярно-генетических мишеней вошли: точечные однонуклеотидные мутации (SNV — замены, инсерции и делеции) ДНК в генах *ALK*, *BRAF*, *ERBB2*, *KIT*, *MET*, *RET*, *ROS1*, *SMO*, *AR*, *HRAS*, *PIK3CA*, *PDGFRA*; транслокации/слияния/химерные варианты в генах *ALK*, *BRAF*, *ERBB2*, *MET*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *RET*, *ROS1*; изменения числа копий генов *BRAF*, *KIT*, *MET*, *NTRK1/2/3*, *ERBB2*, *MSI* и *TMB*. Наиболее актуальными ИГХ-маркерами, которые определялись в ходе исследования, были *AR*, *HER2*, *EGFR*, *PD-L1*-статус (combined positive score (CPS) — отношение количества клеток с экспрессией *PD-L1* в опухоли, лимфоцитах, макрофагах к общему количеству опухолевых клеток, умноженное на 100), *CD117*, *pan-TRK*, *ER* и *PR*. Молекулярно-генетические исследования проводили как с помощью полимеразной цепной реакции (точечные нуклеотидные изменения ДНК в генах), так и методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) (определение точечных мутаций, транслокаций/слияний/химерных вариантов, нарушения копийности вышеуказанных генов). Также выполняли расширенное молекулярно-генетическое исследование (МГИ) с применением панели комплексного геномного профилирования FoundationOne®CDx, позволяющей определить изменения в 324 генах, включая микросателлитную нестабильность (*MSI*) и мутационную нагрузку опухоли (*TMB*) с использованием ДНК, выделенной из фиксированных в формалине и залитых парафином образцов опухолевой ткани.

Результаты

Частота выявленных терапевтически значимых молекулярных мишеней и ИГХ-маркеров при всех гистологических типах ЗНО, включенных в исследование, представлена на рис. 1 и 2.

Наибольшую группу составили пациенты с АКК (137 случаев). Оценка уровня ИГХ-экспрессии *AR* проведена у 103 больных, в 76 (74 %) случаях она отсутствовала, однако в 27 (26 %) случаях выявлена экспрессия различной интенсивности: у 13 пациентов — менее 19 %, у 3 — 20–39 %, у 4 — 40–50 %, у 2 — 60–79 %, у 4 — >80 %. Уровень экспрессии *HER2* в группе АКК определяли у 109 пациентов; у 94 (86 %) она отсутствовала, у 12 (11 %) отмечена низкая экспрессия (1+), у 3 (3 %) — промежуточная интенсивность окрашивания (2+) (при проведении подтверждающей флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) получены отрицательные результаты). Таким образом, можно сделать вывод, что экспрессия *HER2* не характерна при АКК.

Интересно, что при проведении молекулярно-генетического исследования амплификация гена *ERBB2* выявлена в 9 % случаев (у 2 из 22 пациентов), положи-

тельная экспрессия *CD117* — в 36 % (у 25 из 68 пациентов). Также проведены анализ экспрессии *PD-L1* в клетках опухоли и оценка *CPS*-статуса у 32 больных (с использованием тест-систем Ventana SP263 или Dako 22C3 PharmDX) — аналогично методике, которая использовалась при плоскоклеточном раке головы и шеи.

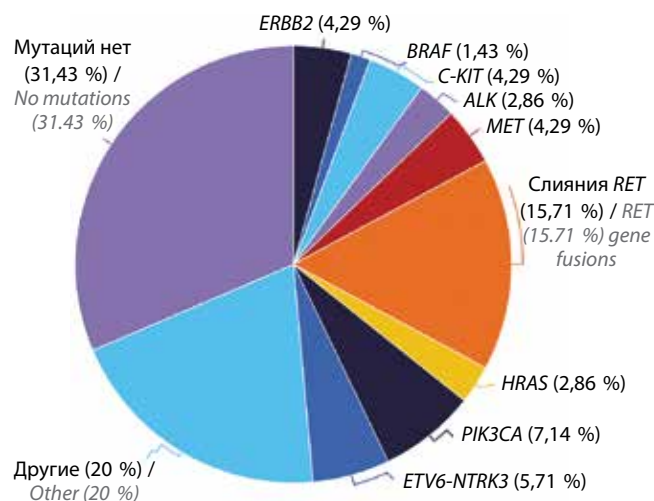


Рис. 1. Терапевтически значимые мишени при злокачественных новообразованиях слюнных желез

Fig. 1. Therapeutically important targets in malignant tumors of the salivary glands

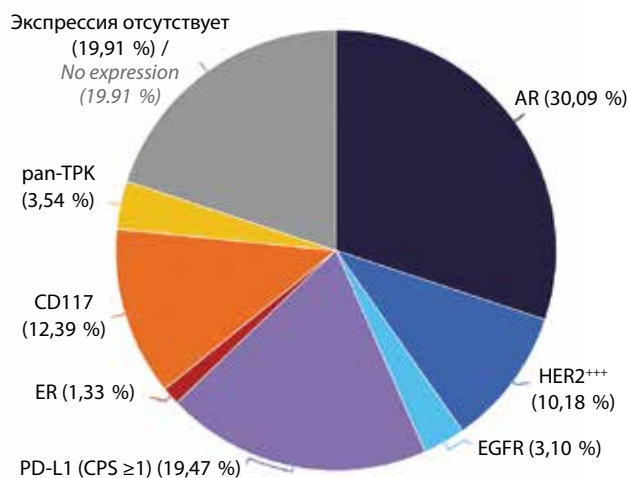


Рис. 2. Терапевтически значимые иммуногистохимические маркеры при злокачественных новообразованиях слюнных желез. ER — рецепторы эстрогена; PD-L1 — рецептор программируемой гибели 1; EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа; AR — рецепторы андрогена; CPS — отношение количества клеток с экспрессией *PD-L1* в опухоли, лимфоцитах, макрофагах к общему количеству опухолевых клеток, умноженное на 100

Fig. 2. Therapeutically important immunohistochemical markers in malignant tumors of the salivary glands. ER — estrogen receptors; PD-L1 — programmed death-ligand 1; EGFR — epidermal growth factor receptor; HER2 — epidermal growth factor receptor type 2; AR — androgen receptors; CPS — combined positive score, a ratio between the number of cells with *PD-L1* expression among tumor cells, lymphocytes, macrophages and total number of tumor cells multiplied by 100

У 24 (75 %) пациентов экспрессия PD-L1 не была выявлена, у 8 (25 %) обнаружена положительная экспрессия этого маркера (CPS <10). Экспрессия EGFR оценивалась у 23 больных, у 19 (83 %) из которых она отсутствовала, а у 4 (17 %) была от 1+ до 3+. Иммуногистохимическое исследование для оценки экспрессии ER и PR проведено 14 пациентам. Только в 1 случае экспрессия ER составила 12 %, во всех остальных случаях она отсутствовала.

Для определения изменений в гене *NTRK* с целью назначения в последующем терапии 24 пациентам проведено ИГХ-исследование с использованием pan-TRK-антител (pan-TRK (EPR17341), Ventana Roche). Интенсивность окрашивания оценивали следующим образом: <5 % – 0; 5–24 % – 1+; 25–49 % – 2+; 50–74 % – 3+; 75–100 % – 4+. У 18 (75 %) пациентов экспрессия отсутствовала, у 2 (8 %) соответствовала 1+, у 2 (8 %) – 2+, у 2 (8 %) – >3+.

В ходе анализа молекулярно-генетических характеристик АКК выявлены амплификация гена *ERBB2* (9 % случаев; у 2 из 22 пациентов) и мутации в гене *C-KIT* (4 % случаев; у 3 из 68 пациентов), несмотря на положительную экспрессию CD117 у 25 (36 %) пациентов. Мутационная нагрузка опухоли оценивалась у 23 больных, у 43 % из которых TMB оказалась равна 0 мут/Мб; у 12 (52 %) больных – <10 мут/Мб, у 1 (4 %) – >10 мут/Мб. В 58 (100 %) случаях опухоль была микросателлитно стабильной. Также при дальнейшем исследовании не выявлено изменений в генах *RAS*, *NTRK*, *RET*, *ROS1* и *ALK*. В нескольких случаях обнаружены следующие клинически значимые варианты мутаций: *MET* (8 % случаев; 2 из 25 пациентов), *BRAF*^{V600E} (2 % случаев; 1 из 49 пациентов), *PIK3CA* (E542K) (5 % случаев; 1 из 20 пациентов). Также у 38 % больных выявлены следующие нетаргетные изменения в генах: слияние генов *EWSR1-CREM*, мутации в генах *TP53*, *BRCA1*, *ARID1A*, *FBXW7*, *NOTCH1*, *KEAP1*, *CTNNB1*, *TERT*, *BRCA2*, *CHEK2*, *FGFR2* и *RAD54L*.

В исследование вошли 58 пациентов с ПК СЖ. Согласно данным ИГХ-анализа у всех больных отмечена положительная экспрессия AR ($n = 37$), у 26 (70 %) из которых уровень экспрессии составил >75 %. Экспрессия HER2 оценивалась у 55 пациентов. Согласно результатам ИГХ-исследования в 15 (27 %) случаях экспрессия отсутствовала, в 11 (20 %) соответствовала 1+, в 9 (16 %) – 2+, в 20 (36 %) – 3+. Экспрессия CD117 выявлена только у 1 пациента из 13. Экспрессия EGFR также обнаружена в 1 случае. У 1 пациента экспрессия ER составила 17 %, у всех остальных пациентов она отсутствовала. При исследовании 15 образцов ткани с pan-TRK-антителами положительных реакций не выявлено. У 23 (83 %) пациентов отмечена положительная экспрессия PD-L1 в клетках опухоли и CPS >1. В 30 % случаев CPS оказался равен <10, в 17 % – 10–19, в 35 % – >20.

В ходе анализа молекулярно-генетических характеристик ПК у 1 (17 %) из 6 пациентов выявлена мутация *HRAS* (Q61K), у 1 (17 %) из 6 пациентов – слияние генов *ETV6-NTRK3*, у 2 (40 %) из 5 пациентов – клинически значимые варианты мутаций в гене *PIK3CA*, у 1 (20 %) из 5 – в гене *ALK*. Изменения в гене *RET* выявлены у 6 (25 %) из 24 больных. Изменения представлены мутациями и слияниями *CCDC6-RET*.

Мутационная нагрузка опухоли оценивалась у 5 пациентов, у 20 % из которых показатель TMB оказался равен 0, у 60 % больных отмечено <10 мут/Мб, у 20 % – >10 мут/Мб. В 80 % случаев (у 4 из 5 больных) опухоль была микросателлитно стабильной. Также в ходе дальнейшего исследования не выявлено изменений в генах *ERBB2*, *C-KIT*, *MET*, *BRAF* и *ROS1*. В редких случаях обнаружены нетаргетные изменения в генах *MYCN* и *MYC*.

Только у 1 из 9 пациентов с МЭК выявлены высокие уровни экспрессии AR (80 %) и HER2 (3+), у 1 пациента CPS составил 10. Остальные ИГХ-показатели были отрицательными. Согласно результатам МГИ у 1 пациента выявлена мутация в гене *RET*, у 1 пациентки – слияние генов *ETV6-NTRK3*. В остальных случаях исследуемые мутации не обнаружены.

У 1 из 12 пациентов с МЭК выявлена экспрессия AR (31 % опухолевых клеток), у 2 – низкая экспрессия HER2 (1+), у 1 – неопределенная степень экспрессии (2+) с отрицательным результатом FISH, у 1 значение CPS было равно 11, остальные ИГХ-маркеры – отрицательные. У 1 больного TMB составила 1 мут/Мб, у 1 – 3,1 мут/Мб, микросателлитная нестабильность не выявлена. Согласно МГИ у 1 пациента обнаружены мутации в генах *PIK3R1* и *PMS2*, еще у 1 – мутации в генах *JAK3*, *KEL*, *MSH6*, *POLE* и *WHSC1*. В 1 случае определена мутация в гене *RET*.

Остальные гистологические типы опухолей также вошли в исследование ($n = 59$). При анализе ИГХ-маркеров высокий уровень экспрессии AR отмечен у 6 из 28 пациентов, из которых 2 случая представлены АцКК, а также карциномой в плеоморфной аденоме, полиморфной и крибриформной карциномой, аденокарциномой БДУ. Статус HER2 оценивали у 47 пациентов. HER2-отрицательными оказались 34 (72 %) опухоли, в 1 аденокарциноме БДУ выявлена гиперэкспрессия HER2, подтвержденная с помощью FISH. Статус PD-L1 оценивали у 29 пациентов. У 5 (52 %) из них CPS составил >1; у 50 % больных был плоскоклеточный рак с CPS >20. Остальные гистологические типы ЗНО СЖ с положительным CPS-статусом включали аденокарциному БДУ, секреторную карциному и АцКК, карциному в плеоморфной аденоме и карциносаркому. Экспрессия EGFR выявлена в 1 (20 %) из 5 случаев АцКК. Экспрессии CD117 обнаружено не было ($n = 13$). В 1 случае аденокарциномы выявлен низкий уровень экспрессии ER и PR. У 2 из 11 пациентов с аденокарциномой БДУ (у 1 – с МЭК

Таблица 3. Гистологические типы злокачественных новообразований слюнных желез и их терапевтически значимые молекулярно-генетические и иммуногистохимические показатели

Table 3. Histological types of malignant tumors of the salivary glands and their therapeutically important molecular, genetic and immunohistochemical characteristics

Гистологический тип Histological type	Молекулярно-генетические изменения Molecular and genetic changes	Иммуногистохимические маркеры (экспрессия) Immunohistochemical markers (expression)
Мукоэпидермоидная карцинома (8430/3) Mucoepidermoid carcinoma (8430/3)	Слияния генов <i>ETV6-NTRK3</i> , <i>RET</i> <i>ETV6-NTRK3</i> , <i>RET</i> gene fusions	AR, HER2, CPS ≥ 1
Аденокистозная карцинома (8200/3) Adenoid cystic carcinoma (8200/3)	Мутации/амплификации <i>ERBB2</i> (9 % случаев), мутации в гене <i>C-KIT</i> (4 % случаев), <i>TMB</i> ≥ 10 (4 % случаев), <i>MSS</i> , мутации в генах <i>MET</i> (8 % случаев), <i>BRAF</i> (2 % случаев), <i>PIK3CA</i> (E542K) (5 % случаев). <i>ERBB2</i> mutations/amplifications (9 % of cases), <i>C-KIT</i> gene mutations (4 % of cases), <i>TMB</i> ≥ 10 (4 % of cases), <i>MSS</i> , mutations in genes <i>MET</i> (8 % of cases), <i>BRAF</i> (2 % of cases), <i>PIK3CA</i> (E542K) (5 % of cases). Слияние <i>EWSR1-CREM</i> , мутации в генах <i>TP53</i> , <i>BRCA1</i> , <i>ARID1A</i> , <i>FBXW7</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>KEAP1</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>TERT</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CHEK2</i> , <i>FGFR2</i> , <i>RAD54L</i> <i>EWSR1-CREM</i> fusion, mutations in genes <i>TP53</i> , <i>BRCA1</i> , <i>ARID1A</i> , <i>FBXW7</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>KEAP1</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>TERT</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CHEK2</i> , <i>FGFR2</i> , <i>RAD54L</i>	AR (26 % случаев), CD117, CPS ≥ 1 (25 % случаев), EGFR (17 % случаев), ER (12 % случаев), pan-TRK (3+) (8 % случаев) AR (26 % of cases), CD117, CPS ≥ 1 (25 % of cases), EGFR (17 % of cases), ER (12 % of cases), pan-TRK (3+) (8 % of cases)
Ацинарноклеточная карцинома (8550/3) Acinar cell carcinoma (8550/3)	<i>MET</i> -мутации <i>MET</i> mutations	AR, CPS ≥ 1 , EGFR
Полиморфная аденокарцинома (8525/3) Polymorphic adenocarcinoma (8525/3)	Мутации в генах <i>HRAS</i> (с.182A>G), <i>PIK3CA</i> (E542K) Mutations in genes <i>HRAS</i> (с.182A>G), <i>PIK3CA</i> (E542K)	AR
Базальноклеточная аденокарцинома (8147/3) Basal cell carcinoma (8147/3)	—	—
Секреторная карцинома (8502/3) Secretory carcinoma (8502/3)	Слияние генов <i>ETV6-NTRK3</i> <i>ETV6-NTRK3</i> gene fusion	pan-TRK, CPS ≥ 1
Протоковая карцинома (8500/3) Ductal carcinoma (8500/3)	Мутации в генах <i>PIK3CA</i> , <i>ALK</i> , <i>HRAS</i> (Q61K), слияния генов <i>ETV6-NTRK3</i> , <i>CCDC6-RET</i> (25 % случаев), <i>TMB</i> >10 (20 % случаев), <i>MSI</i> (20 % случаев). Мутации в генах <i>MYCN</i> , <i>MYC</i> Mutations in genes <i>PIK3CA</i> , <i>ALK</i> , <i>HRAS</i> (Q61K) gene fusion, <i>ETV6-NTRK3</i> gene fusion, <i>CCDC6-RET</i> gene fusion (25 % of cases), <i>TMB</i> >10 (20 % of cases), <i>MSI</i> (20 % of cases). Mutations in genes <i>MYCN</i> , <i>MYC</i>	HER2 (3+) (36 % случаев), AR (100 % случаев), CD117, EGFR, ER, CPS ≥ 1 (83 % случаев), CPS ≥ 20 (35 % случаев) HER2 (3+) (36 % of cases), AR (100 % of cases), CD117, EGFR, ER, CPS ≥ 1 (83 % of cases), CPS ≥ 20 (35 % of cases)
Аденокарцинома БДУ (8140/3) Adenocarcinoma NOS (8140/3)	Мутации/амплификации <i>ERBB2</i> , мутации/слияния <i>RET</i> , слияния генов <i>ETV6-NTRK3</i> . Мутации в гене <i>MAP2K1</i> <i>ERBB2</i> mutations/amplifications, <i>RET</i> mutations/fusions, <i>ETV6-NTRK3</i> gene fusions. Mutations in gene <i>MAP2K1</i>	AR, HER2, CPS ≥ 1 , ER, PR, pan-TRK
Миоэпителиальная карцинома (8982/3) Myoepithelial carcinoma (8982/3)	Мутации в генах <i>PIK3R1</i> , <i>PMS2</i> , <i>JAK3</i> , <i>KEL</i> , <i>MSH6</i> , <i>POLE</i> , <i>WHSC1</i> Mutations in genes <i>PIK3R1</i> , <i>PMS2</i> , <i>JAK3</i> , <i>KEL</i> , <i>MSH6</i> , <i>POLE</i> , <i>WHSC1</i>	AR, HER2, CPS ≥ 1
Муцинозная аденокарцинома (папиллярный, коллоидный перстневидный и смешанный подтипы) Mucinous adenocarcinoma (papillary, colloid, signet ring and mixed subtypes)	—	pan-TRK

Окончание табл. 3

End of table 3

Гистологический тип Histological type	Молекулярно-генетические изменения Molecular and genetic changes	Иммуногистохимические маркеры (экспрессия) Immunohistochemical markers (expression)
Карцинома в плеоморфной аденоме (8941/3) Carcinoma ex pleomorphic adenoma (8941/3)	—	AR, CPS ≥ 1
Карциносаркома (8980/3) Carcinosarcoma (8980/3)	—	CPS ≥ 1
Плоскоклеточный рак (карцино- ма) (8070/3) Squamous cell carcinoma (8070/3)	—	CPS ≥ 20 (50 % случаев), CPS ≥ 1 (100 % случаев) CPS ≥ 20 (50 % of cases), CPS ≥ 1 (100 % of cases)
Рак слюнных желез БДУ, низко- дифференцированная карцинома (8020/3) Salivary gland cancer NOS, poorly differentiated carcinoma (8020/3)	Мутации в гене <i>MYC</i> Mutations in gene <i>MYC</i>	—

Примечание. Терапевтически значимые молекулярно-генетические и иммуногистохимические показатели выделены жирным шрифтом. *HER2* — рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа; *AR* — рецепторы андрогена; *TMB* — мутационная нагрузка опухоли; *MSS* — микросателлитная стабильность; *MSI* — микросателлитная нестабильность; БДУ — без дополнительных уточнений; *CPS* — отношение количества клеток с экспрессией *PD-L1* в опухоли, лимфоцитах, макрофагах к общему количеству опухолевых клеток, умноженное на 100; *EGFR* — рецептор эпидермального фактора роста; *ER* — рецепторы эстрогена; *PR* — рецепторы прогестерона.

Note. Therapeutically important molecular, genetic and immunohistochemical characteristics are shown in bold. *HER2* — epidermal growth factor receptor type 2; *AR* — androgen receptors; *TMB* — tumor mutation burden; *MSS* — microsatellite stability; *MSI* — microsatellite instability; *NOS* — not otherwise specified; *CPS* — combined positive score, a ratio between the number of cells with *PD-L1* expression among tumor cells, lymphocytes, macrophages and total number of tumor cells multiplied by 100; *EGFR* — epidermal growth factor receptor; *ER* — estrogen receptors; *PR* — progesterone receptors.

и у 1 — с *MASC*) определена интенсивная реакция с *rap-TRK*-антителами.

Мутационную нагрузку оценивали у 8 пациентов, у 50 % из которых *TMB* составила 0 мут/Мб, у 50 % — <10 мут/Мб. Микросателлитную нестабильность исследовали у 15 пациентов, во всех случаях она была выявлена.

Согласно результатам МГИ амплификация и мутации *ERBB2* выявлены в 14 % случаев аденокарциномы БДУ (у 1 из 7 пациентов). Мутация в гене *HRAS* (с.182А>G) обнаружена у 1 из 9 больных с полиморфной карциномой. Изменения в гене *NTRK* помимо АКК, ПР и МЭР исследовали у 11 пациентов с другими гистологическими типами ЗНО СЖ. У 18 % больных (у 9 % — с *MASC*, у 9 % — с аденокарциномой БДУ) выявлено слияние генов *ETV6-NTRK3*. У 1 из 10 пациентов с АцКК обнаружена мутация в гене *MET*, у 1 пациента с полиморфной аденокарциномой — в гене *PIK3CA* (E542K). Изменения в гене *RET* выявлены у 3 (12 %) из 25 пациентов; во всех случаях гистологически опухоль соответствовала аденокарциноме БДУ. Также в 2 случаях обнаружены нетаргетные изменения в генах *MYC* (низкодифференцированная аденокарцинома) и *MAP2K1* (аденокарцинома БДУ). В ходе дальнейшего

исследования в опухолях различных гистологических типов не выявлено изменений в генах *C-KIT*, *BRAF*, *ROS1* и *ALK*.

Терапевтически значимые молекулярно-генетические и ИГХ-показатели при различных гистологических типах ЗНО СЖ представлены в табл. 3.

Обсуждение

За последние 50 лет в классификации патологий СЖ произошли изменения. Многие ранее известные гистологические типы ЗНО СЖ были реклассифицированы в соответствии с выявленными молекулярно-генетическими характеристиками. С учетом различных молекулярно-генетических изменений особый интерес представляет поиск терапевтически значимых молекулярных мишеней и ИГХ-маркеров с целью разработки прецизионной терапии ЗНО СЖ. Согласно результатам проведенных ранее исследований стандартные схемы химиотерапии обеспечивают низкий уровень ответа на лекарственную терапию, а принимая во внимание морфологическое разнообразие опухолей, определить наиболее эффективный режим лекарственной терапии для каждого гистологического типа в настоящее время не представляется возможным.

В данной работе мы решили сделать акцент на выявлении различных ИГХ-маркеров и молекулярно-генетических изменений при различных гистологических типах ЗНО СЖ, которые могут позволить скорректировать и индивидуализировать схемы лечения пациентов с данной патологией.

В ходе исследования выявлено большее разнообразие терапевтически значимых молекулярно-генетических и ИГХ-маркеров при различных гистологических типах опухолей (см. табл. 3, рис. 1). Не исключено, что различия в полученных данных и результатах зарубежных исследований обусловлены популяционной и расовой принадлежностью пациентов.

Высокая мутационная нагрузка встречалась довольно редко. Кроме того, методология определения ТМВ является экономически затратной. Согласно клиническим рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и другим рекомендациям высокая мутационная нагрузка (ТМВ >10 мут/Мб) может служить показанием к назначению иммунотерапии. В исследовании с помощью ИГХ-метода мы выявили CPS как суррогатный маркер эффективности иммунотерапии, который принято определять при плоскоклеточном раке головы и шеи. Согласно полученным результатам CPS ≥ 1 , а в некоторых случаях ≥ 20 , характерен для различных гистологических типов опухоли: МЭК, АцКК, секреторной, ПК, МЭК, а также карциносаркомы, карциномы в плеоморфной аденоме и плоскоклеточного рака (100 % случаев). С учетом CPS при вышеуказанных патологиях особый интерес будут представлять исследования эффективности применения иммунотерапии при ЗНО СЖ в зависимости от значения CPS — по аналогии с плоскоклеточным раком головы и шеи.

Интересно, что повышенная экспрессия AR характерна не только для ПК, как считалось ранее, но и для карциномы в плеоморфной аденоме, аденокарциномы БДУ, МЭК, АцКК, миоэпителиальной, аденокистозной и полиморфной аденокарцином. Высокая экспрессия HER2 также отмечалась при некоторых видах ЗНО СЖ помимо ПК.

Слияния генов *ETV6-NTRK3* помимо секреторной карциномы выявлены при МЭК и ПК, что позволяет расширить группу пациентов для NTRK-тестирования с целью назначения высокоэффективной таргетной терапии NTRK-ингибиторами (энтректинибом, ларотректинибом). Мутации и слияния в гене *RET*, значимые для применения современных высокоэффективных RET-ингибиторов (пралсетиниба, селперкатиниба), выявлены при ПК и МЭК, а также при аденокарциноме БДУ.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют расширить группу пациентов, которым показано молекулярно-генетическое и ИГХ-тестирование с целью индивидуализации терапии. Для поиска наиболее актуальных терапевтически значимых мутаций и подбора терапии при ЗНО СЖ в настоящее время наиболее целесообразным представляется дальнейшее проведение NGS с определением точечных нуклеотидных вариантов (SNV — замен, инсерций и делеций) ДНК в генах *ALK*, *BRAF*, *ERBB2*, *KIT*, *MET*, *RET*, *ROS1*, *SMO*, *AR*, *HRAS*, *PIK3CA*, *PDGFRA*, транслокаций/слияний/химерных вариантов в генах *ALK*, *BRAF*, *ERBB2*, *MET*, *NTRK1* и *NTRK2*, *NTRK3*, *RET*, *ROS1* и изменений числа копий генов *BRAF*, *KIT*, *MET*, *NTRK1/2/3* и *ERBB2*. Для наиболее точного проведения анализа при малом количестве гистологического материала (преимущественно биопсийного при распространенных метастатических поражениях) имеет смысл использовать NGS-панели, включающие вышеуказанные геномные изменения, или панели комплексного геномного профилирования, такие как FoundationOne®CDx. Наиболее актуальными ИГХ-маркерами, которые могут повлиять на выбор терапии, целесообразно считать AR, HER2, PD-L1-статус (CPS).

С учетом редкости патологии молекулярно-генетические характеристики ЗНО СЖ должны в дальнейшем тщательно изучаться, что позволит улучшить диагностику и подход к лечению больных данной группы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Salivary-glands. Cancer today. GLOBOCAN, 2022. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/2-salivary-glands-fact-sheet.pdf>.
2. WHO classification of tumours editorial board. Head and neck tumours. 5th edn. Lyon: IARC, 2022.
3. Skalova A., Hyrcza M.D., Leivo I. Update from the 5th edition of the world health organization classification of head and neck tumors: salivary glands. Head Neck Pathol 2022;16(1):40–53. DOI: 10.1007/s12105-022-01420-1
4. Rossi E.D., Baloch Z., Pusztaszeri M., Faquin W.C. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology (MSRSGC): an ASC-IAC-sponsored system for reporting salivary gland fine-needle aspiration. J Am Soc Cytopathol 2018;7(3):111–8. DOI: 10.1016/j.jasc.2018.02.002
5. Toper M.H., Sarioglu S. Molecular pathology of salivary gland neoplasms: diagnostic, prognostic, and predictive perspective. Adv Anat Pathol 2021;28(2):81–93. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000291

6. Andreassen S., Kiss K., Mikkelsen L.H. et al. An update on head and neck cancer: new entities and their histopathology, molecular background, treatment, and outcome. *APMIS* 2019;127(5):240–64. DOI: 10.1111/apm.12901
7. Żurek M., Fus Ł., Niemczyk K., Rzepakowska A. Salivary gland pathologies: evolution in classification and association with unique genetic alterations. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2023;280(11): 4739–50. DOI: 10.1007/s00405-023-08110-w
8. Locati L.D., Ferrarotto R., Licitra L. et al. Current management and future challenges in salivary glands cancer. *Front Oncol* 2023;13:1264287. DOI: 10.3389/fonc.2023.1264287
9. Laurie S.A., Licitra L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol* 2006;24(17):2673–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.302
10. Airolidi M., Pedani F., Succo G. et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer* 2001;91(3): 541–7. DOI: 10.1002/1097-0142(20010201)91:3<541::aid-cncr1032>3.0.co;2-y
11. Gilbert J., Li Y., Pinto H.A. et al. Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck* 2006;28(3):197–204. DOI: 10.1002/hed.20327
12. Suen J.Y., Johns M.E. Chemotherapy for salivary gland cancer. *Laryngoscope* 1982;92(3):235–9. DOI: 10.1288/00005537-198203000-00003
13. Ferrarotto R., Heymach J.V. Taking it up a NOTCH: a novel subgroup of ACC is identified. *Oncotarget* 2017;8(47):81725–6. DOI: 10.18632/oncotarget.20879
14. Ferrarotto R., Mitani Y., Diao L. et al. Activating NOTCH1 mutations define a distinct subgroup of patients with adenoid cystic carcinoma who have poor prognosis, propensity to bone and liver metastasis, and potential responsiveness to notch1 inhibitors. *J Clin Oncol* 2017;35(3):352–60. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.5264
15. Ferrarotto R., Mitani Y., McGrail D.J. et al. Proteogenomic analysis of salivary adenoid cystic carcinomas defines molecular subtypes and identifies therapeutic targets. *Clin Cancer Res* 2021;27(3):852–64. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1192
16. Ferrarotto R., Eckhardt G., Patnaik A. et al. A phase I dose-escalation and dose-expansion study of brontictuzumab in subjects with selected solid tumors. *Ann Oncol* 2018;29(7):1561–8. DOI: 10.1093/annonc/mdy171
17. Ferrarotto R. 1789P The gamma secretase inhibitor AL101 combined with other drugs for dual targeting of Notch dysregulated tumors. *Ann Oncol* 2021;32:S1222. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1732
18. Ferrarotto R. Results of ACCURACY: a phase 2 trial of AL101, a selective gamma secretase inhibitor, in subjects with recurrent/metastatic (R/M) adenoid cystic carcinoma (ACC) harboring Notch activating mutations (Notchmut). *J Clin Oncol* 2022;40:6046. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.6046
19. Humtsoe J.O., Kim H.S., Leonard B. et al. Newly identified members of FGFR1 splice variants engage in cross-talk with AXL/AKT axis in salivary adenoid cystic carcinoma. *Cancer Res* 2021;81(4):1001–13. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1780
20. Ferrarotto R., Sousa L.G., Feng L. et al. Phase II clinical trial of axitinib and avelumab in patients with recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol* 2023;41(15):2843–51. DOI: 10.1200/JCO.22.02221
21. Tchekmedyan V., Sherman E.J., Dunn L. et al. Phase II study of lenvatinib in patients with progressive, recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(18):1529–37. DOI: 10.1200/JCO.18.01859
22. Cavalieri S., Platini F., Bergamini C. et al. Genomics in non-adenoid cystic group of salivary gland cancers: one or more druggable entities? *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28(5):435–43. DOI: 10.1080/13543784.2019.1598376
23. Boon E., van Boxtel W., Buter J. et al. Androgen deprivation therapy for androgen receptor-positive advanced salivary duct carcinoma: a nationwide case series of 35 patients in the Netherlands. *Head Neck* 2018;40(3):605–13. DOI: 10.1002/hed.25035
24. Locati L.D., Cavalieri S., Bergamini C. et al. Abiraterone acetate in patients with castration-resistant, androgen receptor-expressing salivary gland cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2021;39(36):4061–8. DOI: 10.1200/JCO.21.00468
25. Haddad R., Colevas A.D., Krane J.F. et al. Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. *Oral Oncol* 2003;39(7):724–7. DOI: 10.1016/s1368-8375(03)00097-6
26. Takahashi H., Tada Y., Saotome T. et al. Phase II trial of trastuzumab and docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive salivary duct carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(2):125–34. DOI: 10.1200/JCO.18.00545
27. Di Villeneuve L., Souza I.L., Tolentino F.D.S. et al. Salivary gland carcinoma: novel targets to overcome treatment resistance in advanced disease. *Front Oncol* 2020;10:580141. DOI: 10.3389/fonc.2020.580141
28. Skalova A., Vanecek T., Martinek P. et al. Molecular profiling of mammary analog secretory carcinoma revealed a subset of tumors harboring a novel ETV6-RET translocation: report of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 2018;42(2):234–46. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000972
29. Skálová A., Vanecek T., Simpson R.H. et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: molecular analysis of 25 ETV6 gene rearranged tumors with lack of detection of classical ETV6-NTRK3 fusion transcript by standard RT-PCR: report of 4 cases harboring ETV6-X gene fusion. *Am J Surg Pathol* 2016;40(1):3–13. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000537
30. Drilon A., Li G., Dogan S. et al. What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC). *Ann Oncol* 2016;27(5):920–6. DOI: 10.1093/annonc/mdw042
31. Le X., Baik C., Bauman J. et al. Larotrectinib treatment for patients with TRK fusion-positive salivary gland cancers. *Oncologist* 2022;29(6):e779–88. DOI: 10.1093/oncolo/oyac080
32. Hyman D.M., Tilburg C.M., Albert C.M. et al. Durability of response with larotrectinib in adult and pediatric patients with TRK fusion cancer. *Ann Oncol* 2019;30:v159–93.
33. Ardini E., Menichincheri M., Banfi P. et al. Entrectinib, a pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor with activity in multiple molecularly defined cancer indications. *Mol Cancer Ther* 2016;15(4):628–39. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0758
34. Rolfo C., Dziadziuszko R., Doebele R.C. et al. 476 P Updated efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumors: integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Ann Oncol* 2019;30:v159–93. DOI: 10.1093/annonc/mdz244.038
35. Lu S., De Braud F.G.M., Fan Y. et al. Updated efficacy and safety data of entrectinib in patients (pts) with locally advanced/metastatic NTRK fusion-positive (fp) solid tumours. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl 2):S458–97. DOI: 10.1016/S0923-7534(23)01936-1
36. Imamura Y., Kiyota N., Tahara M. et al. Systemic therapy for salivary gland Malignancy: current status and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol* 2022;52(4):293–302. DOI: 10.1093/jjco/hyac008
37. Linxweiler M., Kuo F., Katabi N. et al. The immune microenvironment and neoantigen landscape of aggressive salivary gland carcinomas differ by subtype. *Clin Cancer Res* 2020;26(12):2859–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3758
38. Cohen R.B., Delord J.P., Doi T. et al. Pembrolizumab for the treatment of advanced salivary gland carcinoma: findings of the phase Ib KEYNOTE-028 study. *Am J Clin Oncol* 2018;41(11):1083–8. DOI: 10.1097/COC.0000000000000429

39. Fayette J., Even C., Digue L. et al. NISCAHN: a phase II, multicenter nonrandomized trial aiming at evaluating nivolumab (N) in two cohorts of patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) salivary gland carcinoma of the head and neck (SGCHN), on behalf of the Unicancer Head & Neck Group. *J Clin Oncol* 2019;37:6083. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6083
40. Even C., Delord J.P., Price K.A. et al. Evaluation of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced salivary gland carcinoma in the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Eur J Cancer* 2022;171:259–68. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.05.007
41. Niwa K., Kawakita D., Nagao T. et al. Multicentre, retrospective study of the efficacy and safety of nivolumab for recurrent and metastatic salivary gland carcinoma. *Sci Rep* 2020;10(1):16988. DOI: 10.1038/s41598-020-73965-6
42. Vos J.L., Burman B., Jain S. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced salivary gland cancer: a phase 2 trial. *Nat Med* 2023;29(12):3077–89. DOI: 10.1038/s41591-023-02518-x
43. Van Herpen C., Vander Poorten V., Skalova A. et al. Salivary gland cancer: ESMO–European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open* 2022;7(6):100602. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100602
44. Kurzrock R., Bowles D.W., Kang H. et al. Targeted therapy for advanced salivary gland carcinoma based on molecular profiling: results from MyPathway, a phase IIa multiple basket study. *Ann Oncol* 2020;31(3):412–21. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.018

Вклад авторов

А.В. Игнатова: обзор литературы по теме статьи, сбор клинических данных, проведение исследования, анализ данных, написание текста статьи;

Ю.В. Алымов: научное редактирование, сбор клинических данных;

И.С. Романов: сбор клинических данных.

Authors' contributions

A.V. Ignatova: review of the literature on the topic of the article, collection of clinical data, conducting research, data analysis, article writing;

Yu.V. Alymov: scientific editing, collection of clinical data;

I.S. Romanov: collection of clinical data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Игнатова / A.V. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-6796-0968>

Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>

И.С. Романов / I.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Публикация подготовлена при спонсорской поддержке компании Roshe.

Funding. The publication was prepared with the sponsorship of Roshe.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 25.10.2024. **Принята к публикации:** 28.11.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.

Article submitted: 25.10.2024. **Accepted for publication:** 28.11.2024. **Published online:** 30.12.2024.