

Выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями слюнных желез в зависимости от молекулярного профиля опухоли

С.И. Кутукова^{1,2}, Е.Н. Имянитов³, Г.А. Раскин⁴, Ю.В. Ивасьева^{1,2}, Н.П. Беляк⁵, А.И. Яременко¹,
А.Я. Разумова¹, П.М. Байкалова¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, 56;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. А.М. Гранова»;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург,
Университетская наб., 7–9

Контакты: Светлана Игоревна Кутукова dr.s.kutukova@gmail.com

Введение. Применение стандартных схем лекарственной или лучевой терапии при раке слюнных желез считается наименее успешным на сегодняшний день. В связи с этим для повышения эффективности лечения и выживаемости пациентов с данной патологией крайне необходимо выявление новых прогностических факторов (морфологических особенностей) и потенциальных мишеней для терапии.

Цель исследования — изучение распространенности экспрессии HER2/neu, PD-L1, мРНК гена RET при злокачественных новообразованиях слюнных желез и оценка их влияния на общую и безрецидивную выживаемость.

Материалы и методы. В Городском клиническом онкологическом диспансере (г. Санкт-Петербург) с 2012 по 2014 г. были обследованы 59 пациентов с подтвержденным диагнозом рака слюнных желез (II–IVA стадии). Все материалы были подвергнуты иммуногистохимическому исследованию для определения экспрессии HER2, PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках, вычисления индекса CPS, а также выявления частоты экспрессии мРНК гена RET методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Медиана общей выживаемости пациентов с умеренной и высокой экспрессией HER2 составила 41,00 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 4,50–72,00 мес), что более чем в 4 раза больше, чем у пациентов с низкой экспрессией или ее отсутствием ($p = 0,00715$). Выявлены статистически значимые различия медианы выживаемости без прогрессирования между пациентами с умеренной и высокой экспрессией и пациентами с отрицательной или незначительной экспрессией HER2. Медиана общей выживаемости пациентов с CPS >1 составила 72,00 мес (95 % ДИ 19,5–72,00 мес) и статистически значимо отличалась от таковой в группе пациентов с CPS <1, где она не была достигнута ($p = 0,0124$). Экспрессия мРНК гена RET была выявлена в 13 (27,08 %) из 48 случаев. Уровень экспрессии колебался от 0 до 0,205. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов с экспрессией мРНК гена RET составила 168,00 мес (95 % ДИ 16,00–168,00 мес) и характеризовалась тенденцией к повышению в группе пациентов, у которых эта экспрессия отсутствовала.

Заключение. Знание рецепторного статуса злокачественных опухолей слюнных желез может стать одним из критериев оценки прогноза заболевания, а также предиктором эффективности применения таргетных препаратов (после проведения проспективных рандомизированных исследований).

Ключевые слова: HER-2, PD-L1, индекс CPS, экспрессия мРНК гена RET, рак слюнных желез

Для цитирования: Кутукова С.И., Имянитов Е.Н., Раскин Г.А. и др. Выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями слюнных желез в зависимости от молекулярного профиля опухоли. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):65–71.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-65-71



Survival of patients with salivary gland malignancies depending on the molecular profile of the tumor

S.I. Kutukova^{1,2}, E.N. Imyanitov³, G.A. Raskin⁴, Yu.V. Ivaskova^{1,2}, N.P. Belyak⁵, A.I. Yaremenko¹, A.Ya. Razumova¹, P.M. Baykalova¹

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Ave., Saint Petersburg 198255, Russia;

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St.,
Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴D.A. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies; 70 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁵St. Petersburg University; 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Introduction. Standard methods of drug or radiation therapy administration for salivary gland cancer is the least successful for now. Therefore, the identification of new markers with morphological features is extremely necessary to improve the effectiveness of treatment and increase the survival rates of patients with this pathology.

The study objective is to assess the prevalence of expression of HER2/neu, PD-L1, and RET mRNA in salivary gland malignancies and assess their impact on overall and disease-free survival.

Materials and methods. Fifty-nine patients with a confirmed diagnosis of salivary gland cancer (stages II–IVA) were examined in the period from 2012 to 2014 at Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary. All materials were subjected to immunohistochemical research to determine the expression of HER2, PD-L1 in tumor and immune cells, the CPS index was calculated, and the frequency of the mRNA gene RET expression using a real-time polymerase chain reaction was detected.

Results. The overall survival of patients with mild and high HER2 expression was 41 months (95 % confidence interval (CI) 4.50–72.00), which is more than 4 time less than in patients with low or no expression ($p = 0.00715$). Significant differences were also received in the progression-free survival in the group of patients with negative or insignificant expression of HER2 receptors. The overall survival of patients with CPS >1 was 72 months (95 % CI 19.5–72.00) and significantly differed from the group of patients with CPS <1, where it was not yet achieved ($p = 0.0124$). mRNA expression of the RET gene was detected in 13 out of 48 cases, which was 27.08 %. The expression level ranged from 0 to 0.205. The progression-free survival in the group of patients with mRNA expression was 168 months (95 % CI 16.00–168.00) and tended to increase in the group of patients who did not have this expression.

Conclusion. When analyzing the obtained data, it was proved that knowledge of the salivary glands malignant tumors receptor status become one of the factors in determining the prognosis of the disease, as well as a predictive factor of targeted drugs effectiveness (after conducting prospective randomized studies).

Key words: HER2, PD-L1, CPS index, RET mRNA expression, salivary gland

For citation: Kutukova S.I., Imyanitov E.N., Raskin G.A. et al. Survival of patients with salivary gland malignancies depending on the molecular profile of the tumor. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(3):65–71. (In Russ.).

Введение

Эпителиальные злокачественные опухоли слюнных желез считаются достаточно редкой патологией и составляют 0,3 % опухолей всех локализаций, а также около 4 % злокачественных новообразований органов головы и шеи [1].

Согласно всем существующим рекомендациям, ведущим методом радикального лечения рака слюнных желез, особенно на ранних стадиях, является хирургическое вмешательство [2, 3]. Местно-распространенные, рецидивирующие или метастатические формы крайне плохо поддаются стандартной химио- или лучевой терапии. По мнению многих авторов, рак слюнных желез нечувствителен или полностью резистентен к лучевой терапии [4–6]. Медикаментозная терапия, главным образом химиотерапия, также часто не приносит ожидаемого результата и сопровождается побочными эффектами [7]. Примерно 60 % пациентов умирают в течение 3 лет после постановки диагноза, как правило, от отдаленных метастазов.

Наличие неблагоприятных морфологических факторов (например, высокой степени злокачественности) снижает 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) с 95 до 35 %, а кроме того, повышает риск как регионарно-го, так и отдаленного метастазирования [5, 6, 8].

На сегодняшний день изучение экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной смерти 1 (programmed cell death receptor ligand 1, PD-L1) и ре-

цептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) в опухолях слюнных желез представляет клинический интерес, который усиливается в связи с появлением возможности лечения ингибиторами контрольных точек и таргетной терапии HER-2, особенно в случаях агрессивных карцином протоков слюнных желез [9]. Таким образом, поиск новых морфологических и молекулярно-генетических особенностей рака слюнных желез с целью выявления мишеней для таргетного противоопухолевого воздействия становится актуальной задачей онкологии.

Цель исследования — изучение распространенности экспрессии HER2/neu, PD-L1, мРНК гена *RET* при злокачественных новообразованиях слюнных желез и оценка их влияния на общую и безрецидивную выживаемость.

Материалы и методы

Мы наблюдали 59 пациентов с верифицированным диагнозом рака слюнной железы (II–IVA стадий), находившихся на лечении в Городском клиническом онкологическом диспансере в период с 2012 по 2014 г. (общая длительность наблюдения составила 234 мес). Среди пациентов было 35 (59,32 %) женщин и 24 (40,68 %) мужчины в возрасте от 24 до 84 лет, средний возраст составил 57,5 года (95 % доверительный интервал (ДИ) 53,00–63,34 года).

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, описанными в Руководстве по надлежащей клинической практике (Consolidated Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Письменное информированное согласие участников было получено до выполнения любых связанных с исследованием манипуляций.

У большинства (66,10 %) больных опухолевый процесс локализовался в околоушной слюнной железе ($p < 0,00001$). В поднижнечелюстной слюнной железе первичный опухолевый очаг выявлен в 10,17 % случаев, в области малых слюнных желез полости рта — в 23,72 %. Верификацию степени злокачественности и типа опухоли проводили путем иммуногистохимического исследования. В результате опухоли слюнных желез были разделены на группы низкой и высокой злокачественности [10, 11] (см. таблицу).

Морфологическая характеристика злокачественных новообразований слюнных желез (n = 59)

Morphological characteristics of malignant neoplasms of the salivary glands (n = 59)

Тип опухоли Tumor type	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)
«Низкая степень» злокачественности: “Low grade” malignancy:	11 (21,15 %)
аденокарцинома adenocarcinoma	5 (8,47 %)
миоэпителиальная карцинома myoepithelial carcinoma	3 (5,77 %)
базальноклеточная аденокарцинома basal cell adenocarcinoma	2 (3,85 %)
ацинозноклеточная аденокарцинома acinic cell adenocarcinoma	1 (1,92 %)
«Высокая степень» злокачественности: “High grade” malignancy:	41 (78,85 %)
протоковая аденокарцинома ductal adenocarcinoma	20 (38,46 %)
аденокистозный рак adenocystic cancer	6 (11,54 %)
мукоэпидермоидный рак mucoepidermoid cancer	1 (1,92 %)
плоскоклеточный рак squamous cell cancer	7 (13,46 %)
рак в плеоморфной аденоме cancer in pleomorphic adenoma	6 (11,54 %)
саркоматоидный рак sarcomatoid cancer	1 (1,92 %)

Результаты морфологического исследования показали, что доля высокодифференцированных опухолей значительно превышала долю низкодифференцированных опухолей — в 3,82 раза ($p < 0,00001$). Кроме того, все образцы опухолевой ткани были подвергнуты иммуногистохимическому исследованию для выявления экспрессии HER2, PD-L1 в опухолевых клетках и иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, а также был рассчитан индекс CPS по стандартной методике. Для того чтобы обнаружить экспрессию мРНК гена *RET* была использована полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.

Иммуногистохимическое исследование. Исследование экспрессии **HER2/neu** проведено с помощью системы визуализации UltraView на базе Ventana Benchmark Ultra. Оценку и интерпретацию результатов исследования осуществляли с помощью световой микроскопии (Olympus CX41, камера DP72) со стократным увеличением, при необходимости использовали увеличение в 200 и 400 раз. Оценка экспрессии HER2 проводилась в соответствии с критериями DAKO HercepTest.

Иммуногистохимическое исследование экспрессии **PD-L1** выполнено с помощью клон BCDdx1020 (Biocad, Россия) в разведении 1:4000 на парафиновых срезах толщиной 2–4 мкм с 30-минутной экспозицией с использованием системы визуализации REVEAL Spring, демаскирование в буфере с pH 8,0. До этого клон BCDdx1020 был апробирован в ходе сравнительного анализа с антителами к PD-L1 клонов 22C3 (DAKO), SP263 (Ventana), SP142 (Ventana), SP142 (Spring). На клиническом материале отдельно оценивали экспрессию опухолевых клеток и иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, с помощью системы TC/IC (TC 1 — 1–5 % положительных опухолевых клеток, TC 2 — 5–50 % клеток, TC 3 — более 50 %, IC 1 — 1–5 % положительных иммунных клеток, IC 2 — 5–10 %, IC 3 >10 %).

Индекс **CPS** оценивали стандартно как количество окрашенных клеток PD-L1 (опухолевых и лимфоидных) по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100; пороговое значение 1.

Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени. Источником мРНК служили архивные патоморфологические образцы ткани опухоли. Архивные срезы депарафинизировали, регидратировали и лизировали в течение 16 ч при температуре 60 °C. Экстракцию проводили реагентом тризол и хлороформом. Затем мРНК осаждали изопропанолом в присутствии гликогена, промывали 70 % этанолом и растворяли в воде. Полученный раствор с РНК использовали для синтеза комплементарной ДНК в реакции обратной транскрипции. Отношение рассчитывается по формуле $2^{-\Delta\text{ПЦ}}$, где ПЦ — пороговый цикл.

Статистический анализ. ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) были оценены по методу Каплана–Майера. Сравнение групп пациентов по показателям выживаемости проведено с использованием log-rank теста, критерия Бреслоу–Вилкоксона или анализа Кокса в зависимости от статистической модели. Для характеристики групп пациентов применяли методы описательной статистики: для сравнения групп по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими переменными, был использован тест χ^2 ; для небольших выборок (5 и менее пациентов) использовался точный критерий Фишера. Сравнение групп пациентов по факторам, представленным числовыми переменными, осуществлялось с помощью следующих критериев: для нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента, для распределения, отличного от нормального, при сравнении независимых переменных – критерий Манна–Уитни, при сравнении зависимых переменных – критерий Вилкоксона. При анализе использован 95 % ДИ, двусторонний p .

Статистический анализ выполнен с использованием пакетов прикладных программ Statistica, v. 12.0; MedCalc, v. 19.1.3.

Результаты

Экспрессия **HER2** была оценена у 48 из 59 пациентов. Уровень экспрессии оценивали стандартными методами в 5 полях зрения. В большинстве случаев – у 40 (83,34 %) пациентов результат был отрицательным ($p < 0,00001$). В 4 (8,33 %) случаях был получен сомнительный результат, расцененный как 2+ (умеренная экспрессия). Гиперэкспрессия (3+) была обнаружена только в 4 (8,33 %) случаях. Следует отметить, что гиперэкспрессия HER2 и умеренная экспрессия (2+) были выявлены только при протоковой аденокарциноме слюнных желез.

Анализ выживаемости пациентов в зависимости от уровня экспрессии HER2 показал, что этот фактор статистически значимо влияет как на ОВ, так и на ВБП.

Медиана ОВ больных без экспрессии HER2 в опухоли еще не достигнута, средняя ОВ составляет $170,25 \pm 24,49$ мес (95 % ДИ 125,25–218,26), в то время как медиана ОВ больных с умеренной экспрессией и гиперэкспрессией составляет 41,00 мес (95 % ДИ 4,50–72,00 мес), что приблизительно в 4 раза меньше (отношение шансов (ОШ) 0,07; 95 % ДИ 0,01–0,38, $p = 0,00715$) (рис. 1).

Статистически значимые различия были получены также при анализе ВБП в группе пациентов с отрицательной или незначительной экспрессией HER2, где медиана ВБП составила 168,00 мес (95 % ДИ 75,00–168,00 мес), что значительно превышало этот показатель в группе больных с гиперэкспрессией или умеренной экспрессией – 19,00 мес (95 % ДИ 1,00–31,00 мес, ОШ 0,23; 95 % ДИ 0,04–1,22, $p = 0,01641$).

Молекулярный профиль рака слюнных желез, особенно протоковых и аденоидно-кистозных карцином, имеет некоторые сходства с раком слезной железы и раком молочной железы. Кроме того, известно, что гистологически идентичные опухоли имеют генетическое сходство при любых локализациях, и некоторые виды карцином слюнных желез сходны с аденокарциномой молочной железы не только структурно – они характеризуются одинаковой агрессивностью [13, 14].

Экспрессия **PD-L1** была оценена в 49 из 59 случаев. Уровень экспрессии оценивали стандартными методами в опухолевых и иммунных клетках в 5 полях зрения. Уровень экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках слюнных желез варьировал от 0 до 90 % и выявлен в 11 (22,45 %) случаях. Уровень экспрессии PD-L1 в иммунных клетках варьировал от 0 до 50 % и определялся статистически значимо чаще – в 26 (53,06 %) опухолевых образцах ($p = 0,0006$).

Рассчитанный показатель CPS колебался от 0 до 100, медиана CPS составила 5 (95 % ДИ 0,03–10,00).

Нами был проведен поданализ выживаемости пациентов в зависимости от CPS. В группе больных с CPS > 1 медиана ОВ составила 72,00 мес (95 % ДИ 19,50–72,00 мес) и статистически значимо отличалась от таковой в группе больных с CPS < 1 , где она еще не была достигнута (ОШ 0,26; 95 % ДИ 0,09–0,75; $p = 0,0124$) (рис. 2).

Медиана ВБП статистически значимо не отличалась в обеих группах и составила 31,00 мес (95 % ДИ 12,00–31,00 мес) в группе больных с CPS > 1 и 168,00 мес (95 % ДИ 72,00–168,00 мес) в группе больных с CPS < 1 ($p = 0,1306$).

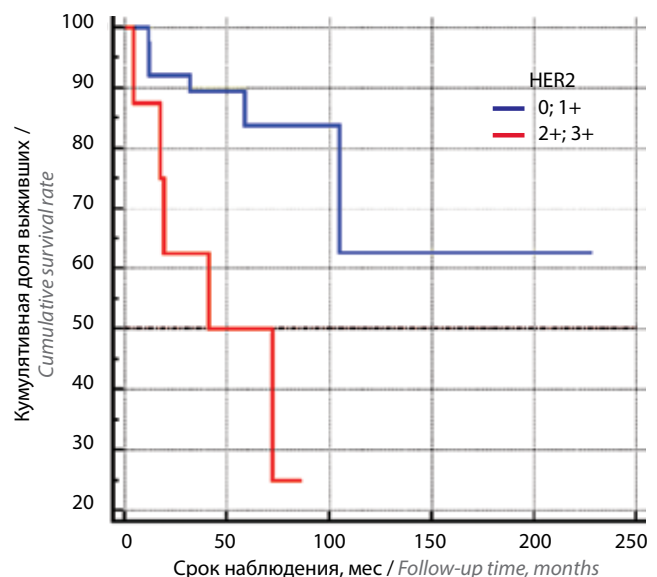


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в зависимости от экспрессии HER2

Fig. 1. Overall patient survival depending on HER2 expression

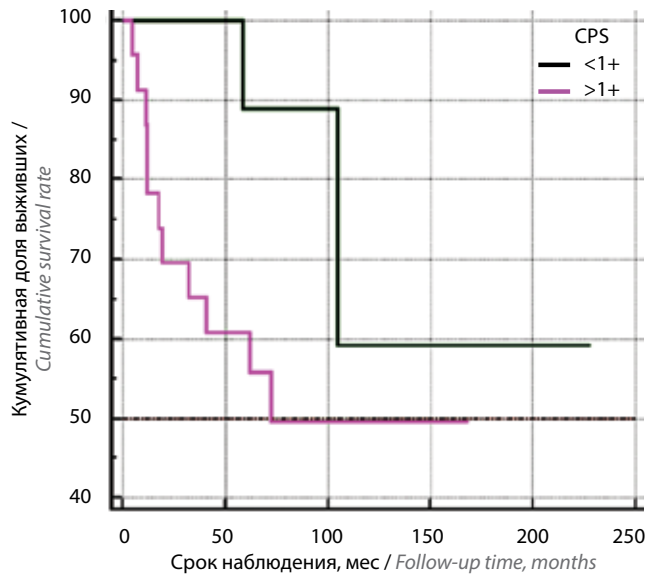


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в зависимости от CPS
Fig. 2. Overall patient survival depending on CPS

Выделение мРНК *RET* (киназного домена) было успешным в 48 случаях с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Положительная экспрессия мРНК *RET* была обнаружена в 13 (27,08 %) случаях, что составило 1/3 всех исследованных образцов. Уровень экспрессии колебался от 0 до 0,205.

Медиана ОБ пациентов с экспрессией мРНК *RET* до сих пор не достигнута, в отличие от пациентов без экспрессии мРНК *RET*, у которых она составила 105,00 мес (95 % ДИ 72,00–105,00 мес), несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,4828$).

Медиана ВБП в группе пациентов с экспрессией мРНК *RET* составила 168,00 мес (95 % ДИ 16,00–168,00) и имела тенденцию к превышению медианы ВБП в группе пациентов без экспрессии мРНК *RET*, где она составила всего 72,00 мес (24,00–72,00 мес) ($p = 0,1003$) (рис. 3).

Обсуждение

В настоящее время наблюдается дефицит данных о молекулярном профиле рака слюнных желез [12], а сообщения о частоте выявления экспрессии *RET* в опухолях слюнных желез вообще единичны. При поиске по базе данных PubMed найдены только публикации итальянских исследователей, которые обнаружили ее лишь у 1 из 37 обследованных пациентов, что составляет менее 3 % [15, 16]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о значительно более высокой (27,08 %) частоте экспрессии мРНК гена *RET* у больных раком слюнных желез.

В нашем исследовании выявлено отрицательное влияние повышенной экспрессии HER2/neu на ВБП

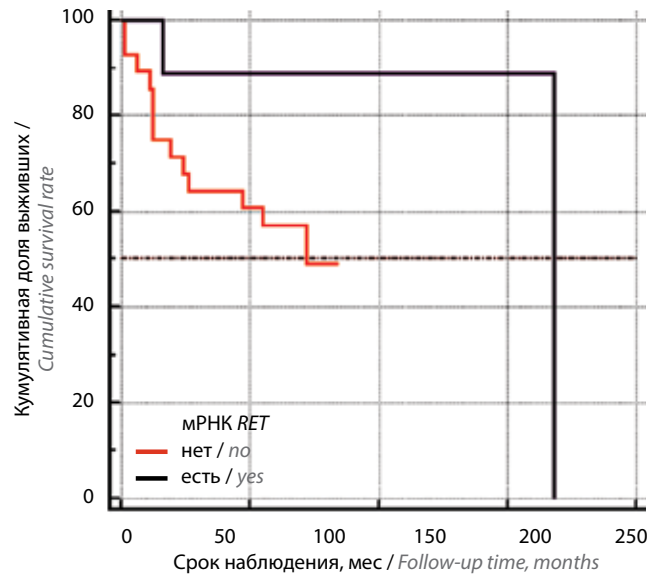


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от экспрессии мРНК гена *RET*

Fig. 3. Progression-free survival depending on mRNA gene *RET* expression

в группе пациентов с протоковой аденокарциномой слюнных желез на фоне стандартного лечения, сочетающего хирургическое вмешательство и последующую лучевую терапию (при наличии показаний). Результаты нашего исследования полностью соответствуют данным зарубежных и российских коллег, занимающихся вопросами молекулярной диагностики злокачественных новообразований слюнных желез, в отношении морфологического типа аденокарцином, экспрессирующих HER2/neu: в большинстве исследований подтверждено, что только в протоковых аденокарциномах возможна гиперэкспрессия HER2/neu, а другие морфологические типы злокачественных новообразований слюнных желез в своей структуре этого рецептора не имеют. Однако только в единичных исследованиях анализируется влияние экспрессии HER2/neu на показатели выживаемости пациентов. Например, коллеги из Нидерландов W. van Boxtel и соавт. в 2019 г. обследовали 10 пациентов с первичной и 30 пациентов с рецидивной протоковой аденокарциномой слюнных желез и с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* в 35 % образцов выявили амплификацию HER2/neu, а при анализе ОБ на фоне терапии антиандрогенными препаратами установлено преимущество в ОБ у пациентов с экспрессией HER2/neu, хотя и статистически незначимое (40,4 мес против 22,4 мес, $p = 0,26$) [17].

Полученные нами данные об отрицательном влиянии на показатели выживаемости даже минимально повышенного индекса CPS, отражающего уровень экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках, соотносятся с данными единичных подобных публикаций. Например, Т. Mukaigawa и соавт. в 2016 г. также рассматривали экспрессию PD-L1 >1 % как фактор,

статистически значимо снижающий ВБП ($p = 0,008$) [18]. В большинстве работ, посвященных изучению молекулярного профиля злокачественных опухолей слюнных желез, либо просто констатирован факт экспрессии PD-L1/2, либо исследована роль других рецепторов, например не PD-L1 в аденокарциномах слюнных желез, а PD-L2 [19, 20].

Заключение

Основываясь на наших результатах, можно предположить, что наличие экспрессии HER2 и мРНК гена *RET* может быть использовано не только в качестве фактора, указывающего на активацию специфических киназных путей и, как следствие, агрессивность опу-

холи, но и как возможный предиктор эффективности применения в данной когорте больных определенных групп таргетных препаратов.

Положительный уровень экспрессии PD-L1 ($>1\%$) в опухолевых клетках был значимым неблагоприятным фактором, связанным с более низкой общей и безрецидивной выживаемостью. Кроме того, наши результаты, свидетельствующие о влиянии на уровень выживаемости экспрессии PD-L1, дают надежду на возможное эффективное применение ингибиторов контрольных точек у этой категории пациентов. Однако подтверждение этого факта, безусловно, требует дальнейших проспективных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Dijk B.A., Gatta G., Capocaccia R. et al. Rare cancers of the head and neck area in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48(6):783–96. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.08.021.
2. Barnes L., Evenson J.W., Reichart P. et al. Salivary glands. In: World Health Organization classification of tumours: pathology & genetics of head and neck tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005. Pp. 209–281.
3. Storey M.R., Garden A.S., Morrison W.H. et al. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the submandibular gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(4):952–8. DOI: 10.1016/s0360-3016(01)01724-2.
4. Holmes T., Das R., Low D. et al. IMRT Documentation Working Group. American Society of Radiation Oncology recommendation for documenting intensity-modulated radiation therapy treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1311–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.037.
5. Lee N.Y., O'Meara W., Chan K. et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):459–68. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.013.
6. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Salivary gland tumors. Head and Neck Cancer. 2019. Version 1. P. 1.
7. Laurie S.A., Ho A.L., Fury M.G. et al. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011;12:8152–4. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70245-X.
8. Eneroth C.M. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. *Cancer* 1971;27:1415–8. DOI: 10.1002/1097-0142(197106)27:6<1415::aid-cnrcr2820270622>3.0.co;2-x.
9. Alotaibi A.M., Alqarni M.A., Alnobi A. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2/neu) in salivary gland carcinomas: a review of literature. *J Clin Diagn Res* 2015;9(2):ZE04–8. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11289.5572.
10. Bradley P.J. Classification of salivary gland neoplasm. *Adv Otorhinolaryngol* 2016;78:1–8. DOI: 10.1159/000442119.
11. Seethala R.R. An update on grading of salivary gland carcinoma. *Head Neck Pathol* 2009;3(1):69–77. DOI: 10.1007/s12105-009-0102-9.
12. Szewczyk M., Marszałek A., Sygut J. et al. Prognostic markers in salivary gland cancer and their impact on survival. *Head Neck* 2019;41(9):3338–47. DOI: 10.1002/hed.25857.
13. Skálová A., Vanecek T., Sima R. et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol* 2010;34(5):599–8. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181d9efcc.
14. Krings G., Joseph N.M., Bean G.R. et al. Genomic profiling of breast secretory carcinoma. *Mod Pathol* 2017;30(8):1086–99. DOI: 10.1038/modpathol.2017.32.
15. Bunone G., Uggeri M., Mondellini P. et al. RET receptor expression in thyroid follicular epithelial cell-derived tumors. *Cancer Res* 2000;60(11):2845–9.
16. Locati L.D., Perrone F., Cortelazzi B. et al. A phase II study of sorafenib in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: translational analyses and clinical impact. *Eur J Cancer* 2016;69:158–65. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.09.022.
17. Van Boxtel W., Verhaegh G.W., van Engen-van Grunsven I.A. et al. Prediction of clinical benefit from androgen deprivation therapy in salivary duct carcinoma patients. *Int J Cancer* 2020;146(11):3196–206. DOI: 10.1002/ijc.32795.
18. Mukaigawa T., Hayashi R., Hashimoto K. et al. Programmed death ligand-1 expression is associated disease free survival in salivary gland carcinomas. *J Surg Oncol* 2016;114(1):36–43. DOI: 10.1002/jso.24266.
19. Masconi C., Arantes D.A.C., Goncalves A.S. et al. Immunohistochemical investigations on the expression of programmed cell death ligand 1, human leukocyte antigens G and E, and granzyme B in intraoral mucoepidermoid carcinoma. *Arch Oral Biol* 2017;83:55–62. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.07.004.
20. Sridharan V., Gjini E., Liao X. et al. Immune profiling of adenoid cystic carcinoma: PD-L2 expression and associations with tumor-infiltrating lymphocytes. *Cancer Immunol Res* 2016;4(8):679–87. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0031.

Вклад авторов

С.И. Кутукова: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
Е.Н. Имянитов, Г.А. Раскин: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, написание текста статьи;
Ю.В. Иваськова, Н.П. Беляк: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
А.И. Яременко: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
А.Я. Разумова, П.М. Байкалова: сбор данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

S.I. Kutukova: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
E.N. Imyanitov, G.A. Raskin: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;
Yu.V. Ivaskova, N.P. Belyak: developing the research design, article writing;
A.I. Yaremenko: analysis of the obtained data, article writing;
A.Ya. Razumova, P.M. Baykalova: obtaining data for analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.И. Кутукова / S.I. Kutukova: <http://orcid.org/0000-0003-2221-4088>
Е.Н. Имянитов / E.N. Imyanitov: <http://orcid.org/0000-0003-4529-7891>
Г.А. Раскин / G.A. Raskin: <http://orcid.org/0000-0002-7522-6552>
А.И. Яременко / A.I. Yaremenko: <http://orcid.org/0000-0002-7700-7724>
Н.П. Беляк / N.P. Belyak: <http://orcid.org/0000-0003-0402-6067>
Ю.В. Иваськова / Yu.V. Ivaskova: <http://orcid.org/0000-0003-0814-7640>
А.Я. Разумова / A.Ya. Razumova: <http://orcid.org/0000-0002-0415-3413>
П.М. Байкалова / P.M. Baykalova: <http://orcid.org/0000-0001-5382-4095>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 25.08.2020. **Принята к публикации:** 03.10.2020.

Article submitted: 25.08.2020. **Accepted for publication:** 03.10.2020.