

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-109-115



Современные тенденции в лечении рецидивирующего аденокистозного рака слюнных желез: клинический случай

О.А. Саприна, М.А. Кропотов, С.А. Тюляндин, К.А. Ганина, Н.А. Козлов, Б.Б. Выжигина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Оксана Александровна Саприна isabekian@mail.ru

Рак слюнных желез представляет собой редкое злокачественное новообразование с различными гистологическими характеристиками и биологическим поведением. Режимы лечения данной патологии практически не менялись на протяжении десятилетий: в основном применяются хирургическое вмешательство и лучевая терапия. Особое место в опухолях этой локализации занимает аденокистозный рак, который в основном характеризуется рецидивирующим и / или метастатическим течением. Главной опцией в его лечении является химиотерапия. Стоит отметить, что применение стандартных схем химиотерапии показывает неудовлетворительные результаты: при рецидивирующем или метастатическом аденокистозном раке слюнных желез варианты лечения минимальны. В связи с этим существует необходимость изучения новых методов терапии данного заболевания. В такой ситуации большие надежды возлагают на таргетную терапию, в частности на применение семейства рецепторов эпидермального фактора роста и c-Kit, которые являются наиболее исследуемыми молекулярными мишенями. Из-за редкой встречаемости аденокистозного рака число случаев использования данного лечения относительно невелико, поэтому каждое клиническое наблюдение представляет особую ценность. В статье представлен клинический случай терапии рецидивирующего аденокистозного рака слюнных желез с применением персонализированного подхода.

Цель работы – описание клинического наблюдения применения таргетных препаратов при рецидивирующем или метастатическом аденокистозном раке слюнных желез.

Ключевые слова: рак слюнных желез, таргетная терапия, иматиниб, ингибиторы тирозинкиназ, аденокистозный рак

Для цитирования: Саприна О.А., Кропотов М.А., Тюляндин С.А. и др. Современные тенденции в лечении рецидивирующего аденокистозного рака слюнных желез: клинический случай. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):109–115. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-109-115

Current trends in the treatment of recurrent adenocystic cancer of the salivary glands: case report

O.A. Saprina, M.A. Kropotov, S.A. Tulyandin, K.A. Ganina, N.A. Kozlov, B.B. Vizigina

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

Contacts: Oksana Alexandrovna Saprina isabekian@mail.ru

Salivary gland carcinomas is a rare family of neoplasms with different histological characteristics and biological behavior. Treatment regimens have remained virtually unchanged for decades, leaving the leading role for surgical treatment and radiation therapy. However, a special place in the salivary gland carcinomas group is occupied by adenoid cystic carcinoma, which is quite often characterized by a recurrent and / or metastatic course with the use of chemotherapy as the main option in treatment. It is worth noting the fact that the results of standard chemotherapy regimens show unsatisfactory results, respectively, with recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma, treatment options are minimal. Accordingly, there is a need to study new therapeutic methods for the treatment of this disease. In this situation, high hopes were placed on targeted therapy, in particular, the family of epidermal growth factor receptors, c-Kit are the most frequently studied molecular targets. Due to the rare occurrence of adenoid cystic carcinoma, the number of cases of using targeted therapy for analysis is relatively small, so each clinical observation is of particular value. The following is a clinical case of treatment of recurrent adenoid cystic carcinoma using a personalized treatment approach.

Aim. To describe the clinical observation of the use of targeted drugs in recurrent or metastatic adenocystic cancer of the salivary glands.

Keywords: salivary gland cancer, targeted therapy, imatinib, tyrosine kinase inhibitors, adenoid cystic carcinoma

For citation: Saprina O.A., Kropotov M.A., Tulyandin S.A. et al. Current trends in the treatment of recurrent adenocystic cancer of the salivary glands. Case report. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(4):109–115. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-109-115

Введение

Рак слюнных желез (РСЖ) является одной из самых редких злокачественных опухолей головы и шеи и составляет около 5 % случаев [1, 2]. Данная патология представляет собой гетерогенную группу новообразований, которые различаются в зависимости от гистологии и анатомического расположения [3]. В период с 1972 по 2017 г. число гистологических вариантов РСЖ в классификации Всемирной организации здравоохранения увеличилось с 5 до 22 [4]. Наиболее частыми гистологическими типами РСЖ являются мукоэпидермоидный, ацинозноклеточный, аденокистозный рак и рак, возникающий из плеоморфной аденомы [5, 6].

Основным методом лечения РСЖ является хирургическое вмешательство с проведением послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) при наличии неблагоприятных прогностических факторов, таких как метастазы в лимфатических узлах шеи, низкая степень дифференцировки опухоли, периневральная и лимфоваскулярная инвазии [7–9].

В случае местного рецидивирующего или метастатического РСЖ системное лечение является сложным, а прогноз при местно-распространенных стадиях неутешительным. Для всех типов данной патологии в случаях отдаленного метастазирования (из которых в 71 % случаев наблюдается рецидив заболевания) 1-, 3- и 5-летняя общая выживаемость составляет 54,5; 28,4 и 14,8 % соответственно, а медиана выживаемости – 15 мес [10, 11]. Однако эти показатели сильно варьируют в зависимости от подтипов РСЖ. Наибольшей склонностью к рецидивированию обладает аденокистозный РСЖ (АКРСЖ), который обычно имеет более латентное течение по сравнению с другими типами РСЖ и низкую частоту распространения в регионарные лимфатические узлы [12]. Тем не менее после удаления первичной опухоли локальные и отдаленные рецидивы встречаются довольно часто. Это, вероятно, отражает тенденцию к периневральной инвазии и гематогенному распространению опухоли на ранних стадиях ее развития [13]. Наиболее частой локализацией метастазов являются легкие, кости и печень. Поздние рецидивы (>5 лет после операции) хорошо отражены в литературе, как и быстрое прогрессирование опухоли после длительного периода вялотекущего заболевания [14].

При рецидивирующем / метастатическом АКРСЖ основным способом лечения является химиотерапия

(ХТ), однако данный метод изучен недостаточно. Использование системной терапии показывает стабильно низкие показатели ответа на цитотоксическую ХТ при метастатическом заболевании [15]. Таким образом, не существует общепринятой стандартной системной ХТ для пациентов с АКРСЖ. Исходя из этого, требуются новые подходы к лечению этой группы больных.

Цель работы – описание клинического наблюдения применения таргетных препаратов при рецидивирующем или метастатическом АКРСЖ.

Клинический случай

Пациентка Б., 33 лет, обратилась в поликлинику Национального медицинского исследовательского центра им. Н.Н. Блохина с жалобами на боль при глотании. При осмотре полости рта и ротоглотки отмечались выраженная деформация области ротоглотки, девиация языка вправо. Область корня языка справа деформирована за счет подслизистого образования размером до 4,5 см в диаметре, которое распространялось на боковую стенку ротоглотки, заднюю треть подвижной части языка и дно полости рта справа. Регионарные лимфатические узлы не пальпировались.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) ротоглотки и полости рта от 12.05.2008 определяется опухоль правых отделов языка с распространением на ротоглотку и дно полости рта (рис. 1).

По результатам цитологического и гистологического исследований (№ 2008 / 7998, 2008 / 13163) – АКРСЖ. В ходе комплексного обследования данных, свидетельствующих о регионарном и отдаленном метастазировании, не получено; установлен диагноз: рак из малых слюнных желез ротоглотки, T4AN0M0, IVA стадия.

С учетом распространенности опухолевого процесса выполнение радикального хирургического вмешательства с полной реабилитацией пациентки не представлялось возможным, в связи с чем было принято решение о проведении на I-м этапе ХТ с последующими оценкой ее эффективности и решением вопроса о дальнейшей тактике лечения. В июне 2008 г. начата полихимиотерапия в режиме платинового дуплета (цисплатин в дозе 100 мг/м² + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²). После 2 курсов такой терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде регрессии опухоли (около 50 % случаев согласно клиническим данным), что было подтверждено инструментальными методами исследования (фиброскопия, лучевые методы). В связи с чувствительностью опухоли

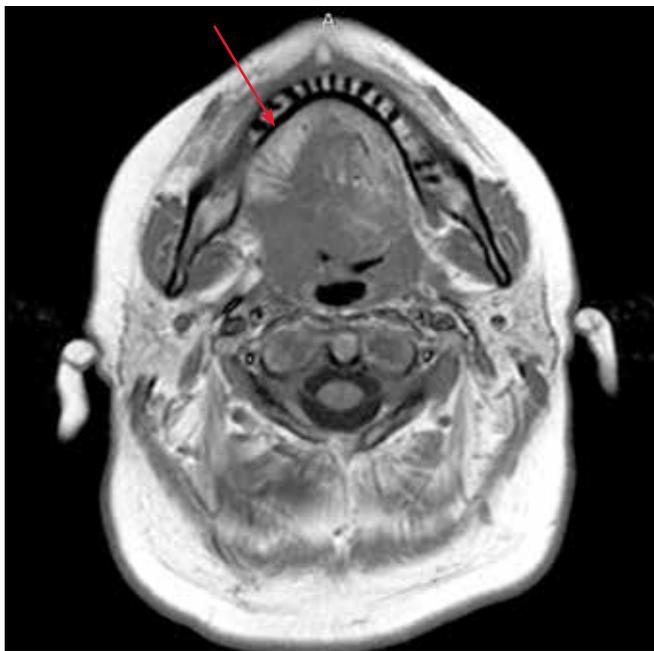


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов головы и шеи. А – аксиальная плоскость T1-взвешенных изображений. Стрелкой указана опухоль правых отделов и основания языка с распространением на дно полости рта (с вовлечением правой небной миндалины) и на левую половину полости рта в области дна (размеры опухоли 6,0 × 4,5 см)

Fig. 1. Magnetic resonance images of the head and neck. A – axial plane of T1-weighted images. The arrow indicates the tumor of the right sections and the base of the tongue with spread to the bottom of the oral cavity, with the involvement of the right palatine tonsil and the spread of the tumor in the bottom area to the left half of the oral cavity, 6.0 × 4.5 cm in size

к лекарственному лечению (что является предиктором эффективности ЛТ) было принято решение о назначении дистанционной ЛТ на области первичной опухоли и регионарных зон. Она была проведена в период с августа 2008 по октябрь 2008 г. в суммарной очаговой дозе (СОД) 70 Гр, разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр с радиомодификацией карбоплатином (AUC 1.5 еженедельно).

После лечения в течение 1-го года каждые 3 мес выполняли МРТ лицевого скелета. В проекции ранее определяемой опухоли наблюдалась деформация с дефицитом тканей. Клинически опухоль не определялась, отмечалось лишь уплотнение тканей. При плановой МРТ лицевого скелета от 13.02.2009 в месте обнаруженной ранее опухоли выявлен язвенный дефект размерами 1,5 × 2,4 см, распространяющийся на ткани дна полости рта и правую стенку ротоглотки.

Пациентка динамически наблюдалась: клинически – без признаков прогрессирования. Спустя 7 лет после окончания лечения у нее возобновилась боль в области ротоглотки и появились жалобы на ограничение подвижности языка. При осмотре язык фиксирован, вся его правая половина с переходом за среднюю линию занята подслизистым опухолевым инфильтратом без четких границ, распространяющимся на ткани дна полости рта, корень справа и частично слева. Нижняя граница опухоли

локализуется у основания надгортанника, челюсть интактна. Лимфатические узлы шеи не пальпируются. По данным контрольной МРТ от 04.05.2016 – рецидив заболевания (рис. 2).



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов головы и шеи: а – аксиальная плоскость T2-взвешенных изображений (ВИ). Стрелкой указан участок языка справа, в котором на фоне деформации глубоких отделов определяется накопление контрастного препарата размером до 3,2 × 2,3 см; б – аксиальная плоскость T2-ВИ. Стрелкой указаны сохраненная структура нижней челюсти и отсутствие распространения инфильтрации

Fig. 2. Magnetic resonance images of the head and neck: a – axial plane of T2-weighted images (VI). The arrow indicates the area of the tongue on the right, in which, against the background of deformation of the deep sections, the accumulation of a contrast preparation up to 3.2 × 2.3 cm in size is determined; б – the axial plane of T2-VI. The arrow shows the preserved structure of the lower jaw and the absence of infiltration

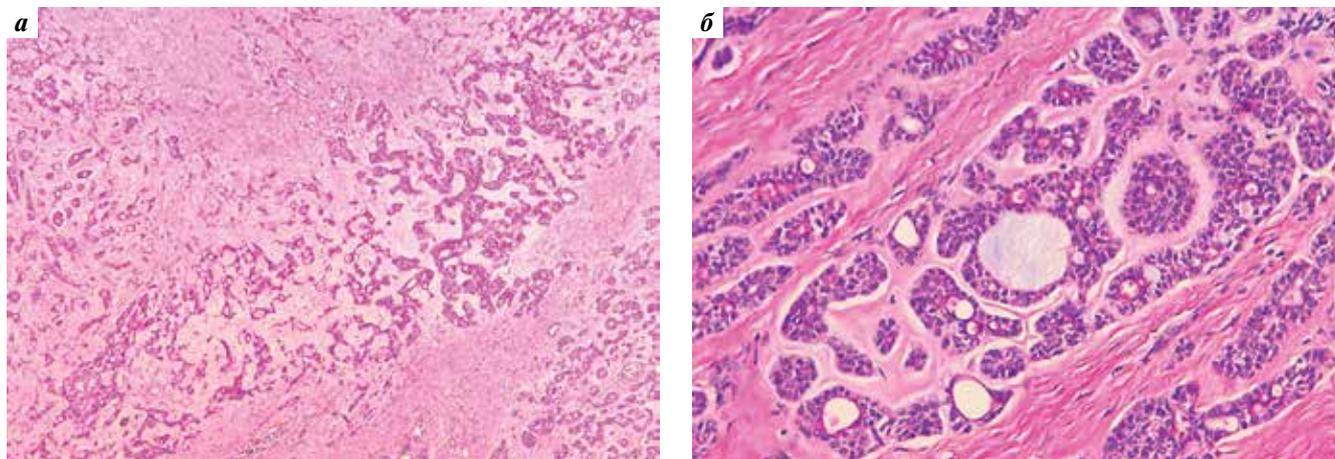


Рис. 3. Аденокистозный рак слюнной железы, криброзный вариант: а — многочисленные крибриформные (решетчатые) структуры с наличием скоплений клеток вокруг мелких кист. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 50$; б — опухолевые клетки с минимальным выраженным полиморфизмом, крупными гиперхромными ядрышками, тонкодисперсным хроматином, скудной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 3. Adenocystic cancer of the salivary gland, a cribriform variant: a — numerous cribriform (lattice) structures with the presence of clusters of cells around small cysts. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 50$; б — tumor cells with minimal polymorphism, with large hyperchromatic nuclei, finely dispersed chromatin, scanty cytoplasm. Staining with hematoxylin and eosin $\times 200$

Выполнена биопсия. Гистологическое заключение (№ 2016 / 2511): АКРСЖ. С учетом распространенности опухолевого поражения проведено хирургическое лечение в объеме срединной мандибулотомии, субтотальной резекции языка с корнем (справа и частично слева), тканей дна полости рта и боковой стенки ротоглотки. Выполнена радикальная модифицированная шейная лимфодиссекция справа с реконструкцией языка реvascularизированным кожно-фасциальным лучевым аутоотрансплантатом.

При морфологическом исследовании операционного материала (№ 2016 / 2660) в лимфатических узлах элементов опухолевого роста не обнаружено, первичная опухоль представлена разрастанием АКРСЖ (рис. 3).

После операции пациентка была полностью реабилитирована, деканюлирована; питание и речь восстановлены. Динамически наблюдалась: в течение 4 лет — без признаков прогрессирования. В 2019 г. при плановом осмотре клинически отмечено уплотнение в области корня языка, заподозрен рецидив. По данным ларингоскопии от 16.07.2019 в преднадгортанниковой области слева выявлено опухолевидное образование округлой формы розового цвета. По данным ультразвукового исследования от 16.07.2019 в области надскладочного отдела гортани центрально и слева на уровне вестибулярных складок, а также выше обнаружено образование размерами до $1,4 \times 1,0 \times 1,2$ см. Трансорально осмотрена культя языка, в проекции которой выявлен участок жидкостной структуры размерами $0,8 \times 0,4$ см. Неоднократно выполнялась пункция. По данным цитологического заключения злокачественные клетки не обнаружены. По данным МРТ от 20.01.2019 в ямке надгортанника выявлено кистозно-солидное образование. С целью дифференциальной диагностики между рецидивом и доброкачественным новообразованием 02.04.2019 проведена позитронная

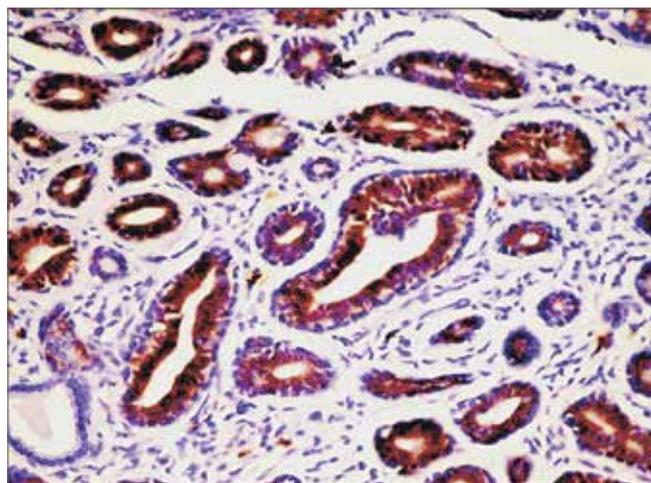


Рис. 4. Аденокистозный рак слюнной железы, криброзный вариант. Экспрессия c-Kit в опухолевых клетках. $\times 400$

Fig. 4. Adenocystic cancer of the salivary gland, a cribriform variant. Expression of c-Kit in tumor cells. $\times 400$

эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Отмечено накопление радиофармпрепарата в области культы корня языка слева (стандартизированный уровень захвата (standardized uptake value, SUV) 2,7) до $1,5 \times 1,5$ см и в образовании преднадгортанниковой области (SUV 2,8) до $1,3 \times 1,0$ см. По данным ПЭТ-КТ в динамике через 3 и 6 мес в области культы корня языка слева отмечено увеличение SUV с 2,7 до 3,9; накопление радиофармпрепарата в образовании преднадгортанниковой области — без динамики. Предложено хирургическое вмешательство в объеме удаления оставшегося корня языка слева с реконструкцией. От такого лечения пациентка отказалась из-за травматичности, в связи с чем принято решение о назначении

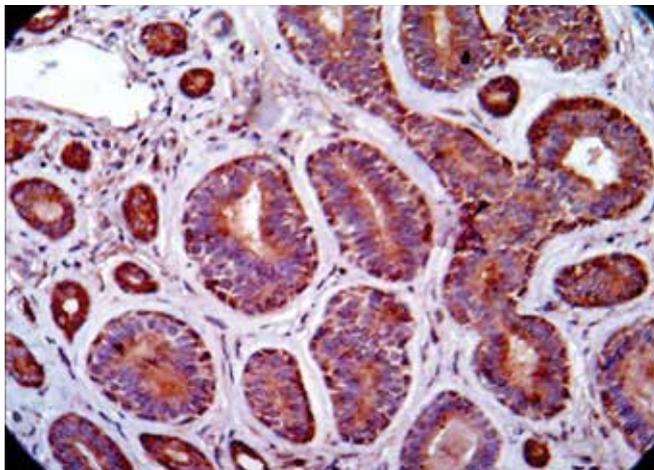


Рис. 5. Аденокистозный рак слюнной железы, криврозный вариант. Экспрессия рецептора эпидермального фактора роста в опухолевых клетках. $\times 400$

Fig. 5. Adenocystic cancer of the salivary gland, the cribriform variant. Epidermal growth factor receptor expression in tumor cells. $\times 400$

лекарственной терапии. С учетом выраженного эффекта при первичном лечении проведены 2 курса полихимиотерапии в режиме платинового дуплета (цисплатин + паклитаксел). По данным клинко-инструментального обследования после завершения 2 курсов динамики не выявлено, что расценено как платинорезистентность. Рекомендовано иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала. В его ходе выявлены фрагменты слизистой оболочки, покрытые неизменным плоским эпителием. Субэпителиально отмечен рост высокодифференцированного АКРСЖ. В 15 % клеток АКР обнаружена экспрессия Ki-67, в 80 % – c-Kit, в 30 % – HER2 (human epidermal growth factor receptor-2), в 95 % – EGFR (epidermal growth factor receptor), в 5 % – рецепторов андрогенов (рис. 4, 5).

С учетом выявленной резистентности к платиносо-держивающей терапии в ноябре 2020 г. начата монотерапия иматинибом в дозе 400 мг ежедневно. За время лечения проводилось клинко-инструментальное обследование в динамике, по данным которого констатирована стабилизация процесса. Несмотря на местное прогрессирование, отдаленные метастазы в период с 2 до 13 мес не наблюдаются, при этом сохраняется функциональный статус.

Обсуждение

Основным методом лечения АКРСЖ является хирургическое вмешательство, что мы и наблюдали в описанном клиническом случае. Стоит отметить особенности диагностических методов, используемых на том или ином этапе обследования или лечения. При этом особенно важно учитывать эти факторы при интерпретации результатов ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). В исследовании J.L. Roh и соавт. [16]

проанализирована клиническая значимость данного метода обследования для оценки злокачественных новообразований слюнных желез. В 3 из 34 случаев ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ не смогла выявить первичные опухоли, вероятно, потому, что нормальное физиологическое поглощение ^{18}F -ФДГ в области головы и шеи, включая слюнные железы, представляет собой обычное явление и часто имитирует или скрывает новообразования [17]. Среднее \pm SD (standard deviation – стандартное отклонение) максимальное значение SUV ниже при РСЖ ($3,8 \pm 2,1$), чем при плоскоклеточном раке верхних отделов пищеварительного тракта ($7,5 \pm 3,4$). Таким образом, злокачественные новообразования слюнных желез с относительно низким поглощением ^{18}F -ФДГ могут скрываться за нормальным физиологическим поглощением ^{18}F -ФДГ слюнными железами со средним значением SUV в диапазоне от 1,9 до 2,9 [18]. Все опухоли с ложноотрицательными результатами ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ были злокачественными новообразованиями низкой степени дифференцировки, для которых характерно меньшее поглощение ^{18}F -ФДГ, чем для новообразований высокой степени дифференцировки. Следовательно, комбинация ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ с другими методами исследований может устранить недостатки самостоятельного применения рассматриваемого метода при диагностике опухолей слюнных желез.

Химиотерапия является стандартным методом лечения пациентов с прогрессирующим заболеванием, включая нерезектабельные, рецидивирующие и метастатические опухоли. При использовании монохимиотерапии у больных рецидивирующим / метастатическим АКРСЖ объективные ответы наблюдаются лишь в 18 (13 %) из 141 случая [9]. В связи с лучшей частотой ответов и хорошими профилями токсичности можно рекомендовать использование винорелбина или митоксантрона. При ХТ у пациентов с АКРСЖ наиболее часто используется комбинация циклофосфамид + доксорубин+ цисплатин (САР) [19, 20].

Одной из причин смертности больных рецидивирующим / метастатическим АКРСЖ в процессе лечения является развитие химиорезистентности, при этом большинство пациентов умирают в течение 3 лет после установления диагноза [18]. Действительно, цисплатин и другие препараты на основе платины не оказывают явного положительного влияния на выживаемость [21]. Внутренняя или приобретенная резистентность ограничивает их эффективность, о чем свидетельствуют данные 30 % пациентов с первичным заболеванием и 70 % пациентов с рецидивом, демонстрирующих устойчивость к цисплатину [19]. Это подтверждает и описанный клинический случай.

С учетом низкой частоты объективных ответов современные исследования направлены на изучение генетического ландшафта и молекулярного профиля АКРСЖ с целью поиска таргетных мишеней, одной

из которых является с-Kit – трансмембранный гликопротеин массой 145 кДа [19]. Большой интерес к нормальному клеточному гомологу вирусного онкопротеина с-Kit обусловлен тем, что его сверхэкспрессия отмечается в 90 % клеток АКРСЖ. Он принадлежит к группе семейства рецепторных тирозинкиназ подкласса III, которое также включает рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) типов α и β . Эти киназы имеют внеклеточный домен, единственный трансмембранный домен и цитоплазматический домен. Обычно с-Kit экспрессируется гемопоэтическими клетками-предшественниками, тучными клетками, меланоцитами, зародышевыми и интерстициальными клетками Кахаля [19].

Мезилат иматиниба – низкомолекулярный ингибитор, ранее известный как STI571, – был разработан для ингибирования киназы ABL и терапии хронического миелолейкоза [20]. Роль терапии иматинибом в лечении АКРСЖ до конца не изучена. В исследовании A. Bahl и соавт. [22] 8 (20 %) пациентов с положительным статусом с-Kit получали этот препарат в дозе 400 мг 1 раз в день при прогрессировании заболевания. Средняя продолжительность терапии иматинибом составила 3 мес (от 1 до 13 мес). Лечение этим препаратом переносилось хорошо, за исключением 1 пациента, у которого оно было прекращено через 1 мес из-за плохой переносимости. У 2 (25 %) больных на фоне терапии иматинибом констатирована стабилизация заболевания.

В исследование S.J. Notte и соавт. вошли 16 пациентов, у 14 из которых были метастазы в легких, у 14 – предшествующая ЛТ, у 6 – предшествующая ХТ. У 15 больных объективных ответов не наблюдалось, однако у 9 – отмечалась стабилизация заболевания [23].

Было высказано предположение, что одна только положительная реакция на с-Kit дикого типа не может предсказать ответ на терапию иматинибом. Анализ мутаций в 9-м и 11-м экзонах позволит идентифицировать подгруппу пациентов с опухолью слюнных желез, у которых возможен лучший ответ на лечение этим препаратом [12].

Одним из многообещающих современных направлений в лечении пациентов с рецидивирующим / метастатическим АКРСЖ является иммунотерапия. В исследовании V. Sridharan и соавт. [24] у пациентов с АКРСЖ не отмечена значительная экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1), но более чем у 60 % больных с первичными опухолями и 73 % больных с метастатическим поражением выявлена экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 2 (PD-L2). В исследовании Keynote-028 [25], в котором оценивался эффект иммунотерапии в группе РСЖ, в подгруппе АКРСЖ ответов на лечение зафиксировано не было. Однако на сегодняшний момент продолжается исследование фазы II, в котором сравнивается результативность применения пембролизумаба с ЛТ или без нее при рецидивирующем/метастатическом АКРСЖ.

Заключение

Таким образом, использование таргетных препаратов порой является единственной опцией в лечении пациентов с рецидивирующим/метастатическим АКРСЖ, что продемонстрировано в представленном клиническом случае. Расшифровка геномного и иммуногистохимического профилей станет бесценным инструментом для оптимизации терапии, поскольку позволит применять индивидуальный подход.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Batsakis J.G., Regezi J.A. The pathology of head and neck tumors: salivary glands, part 1. *Head Neck Surg* 1978;1(1):59–68. DOI: 10.1002/hed.2890010109
- Speight P.M., Barrett A.W. Salivary gland tumours. *Oral Dis* 2002;8(5):229–40. DOI: 10.1034/j.1601-0825.2002.02870.x
- Al-Khateeb T.H., Ababneh K.T. Salivary tumors in north Jordanians: a descriptive study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(5):e53–9. DOI: 10.7417/CT.2021.2306
- Carlson E.R., Ord R.A. Salivary gland pathology: diagnosis and management. John Wiley & Sons, 2015.
- El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R. et al. WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Vol.9. International Agency for Research on Cancer, 2017.
- Lewis A.G., Tong T., Maghami E. Diagnosis and management of malignant salivary gland tumors of the parotid gland. *Otolaryngol Clin North Am* 2016;49(2):343–80. DOI: 10.1016/j.otc.2015.11.001
- Terhaard C.H., Lubsen H., Rasch C.R. et al. Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):103–11. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.018
- Nam S.J., Roh J.L., Cho K.J. et al. Risk factors and survival associated with distant metastasis in patients with carcinoma of the salivary gland. *Ann Surg Oncol* 2016;23(13):4376–83. DOI: 10.1245/s10434-016-5356-3
- 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(8):815–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70245-X
- Ettl T., Schwarz-Furlan S., Gosau M., Reichert T.E. Salivary gland carcinomas. *Oral Maxillofac Surg* 2012;16(3):267–83. DOI: 10.1007/s10006-012-0350-9
- Lin H.H., Limesand K.H., Ann D.K. Current state of knowledge on salivary gland cancers. *Crit Rev Oncog* 2018;23(3–4):139–51. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2018027598
- Li N., Xu L., Zhao H. et al. A comparison of the demographics, clinical features, and survival of patients with adenoid cystic carcinoma of major and minor salivary glands versus less common sites within the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry. *Cancer* 2012;118(16):3945–53. DOI: 10.1002/cncr.26740

13. Jaso J., Malhotra R. Adenoid cystic carcinoma. Arch Pathol Lab Med 2011;135(4):511–5. DOI: 10.5858/2009-0527-RS.1
14. Khan A.J., DiGiovanna M.P., Ross D.A. et al. Adenoid cystic carcinoma: a retrospective clinical review. Int J Cancer 2001;96(3):149–58. DOI: 10.1002/ijc.1013
15. Dillon P.M., Chakraborty S., Moskaluk C.A. et al. Adenoid cystic carcinoma: a review of recent advances, molecular targets, and clinical trials. Head Neck 2016;38(4):620–7. DOI: 10.1002/hed.23925
16. Roh J.L., Ryu C.H., Choi S.H. et al. Clinical utility of ¹⁸F-FDG PET for patients with salivary gland malignancies. J Nucl Med 2007;48(2):240–6. DOI: 10.1016/j.jremn.2015.04.003
17. Nakamoto Y., Tatsumi M., Hammoud D. et al. Normal FDG distribution patterns in the head and neck: PET/CT evaluation. Radiology 2005;234(3):879–85. DOI: 10.1148/radiol.2343030301
18. Papaspyrou G., Hoch S., Rinaldo A. et al. Head Neck. Chemotherapy and targeted therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. Head Neck 2011;33(6):905–11. DOI: 10.1002/hed.21458
19. Besmer P., Murphy J.E., George P.C. et al. A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene v-kit with the protein kinase gene family. Nature 1986;320(6061):415–21. DOI: 10.1038/320415a0
20. Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001;344(14):1031–7. DOI: 10.1056/NEJM200104053441401
21. Adelstein D.J., Koyfman S.A., El-Naggar A.K., Hanna E.Y. Biology and management of salivary gland cancers. Semin Radiat Oncol 2012;22(3):245–53. DOI: 10.1016/j.semradonc.2012.03.009
22. Bahl A., Panda N.K., Elangovan A. et al. (2018). Evaluation of multimodality management of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2019;71(Suppl. 1):628–32. DOI: 10.1007/s12070-018-1442-0
23. Hotte S.J., Winquist E.W., Lamont E. et al. Imatinib mesylate in patients with adenoid cystic cancers of the salivary glands expressing c-kit: a princess margaret hospital phase II consortium study. J Clin Oncol 2005;23(3):585–90. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.125
24. 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
25. Cohen R.B., Delord J.-P., Doi T. et al. Pembrolizumab for the treatment of advanced salivary gland carcinoma: findings of the phase Ib KEYNOTE028 study. Am J Clin Oncol 2018;41(11):1083–8. DOI: 10.1097/JCO.0000000000000429

Вклад авторов

О.А. Саприна, К.А. Ганина: написание текста статьи;

М.А. Кропотов, С.А. Тюляндин: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование;

Б.Б. Выжигина, С.А. Козлов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

K.A. Ganina, O.A. Saprina: article writing;

M.A. Kropotov, S.A. Tulyandin: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing;

B.B. Vyzhigina, S.A. Kozlov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Саприна / O.A. Saprina: <https://orcid.org/0000-0002-2283-1812>

М.А. Кропотов / M.A. Kropotov: <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>

С.А. Тюляндин / S.A. Tulyandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

К.А. Ганина / K.A. Ganina: <https://orcid.org/0000-0003-4944-2507>

Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Б.Б. Выжигина / B.B. Vyzhigina: <https://orcid.org/0000-0002-23275-2886>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

The patient signed an informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 13.05.2022. **Принята к публикации:** 09.07.2022.

Article submitted: 13.05.2022. **Accepted for publication:** 09.07.2022