

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-10-13>

Положительные результаты лечения аденокистозной карциномы околоушной слюнной железы лenvатинибом

И.А. Филиппов¹, М.С. Шведский², Е.А. Гайсина^{1, 2}, Л.А. Бахова^{1, 2}¹ГАОУЗ ТО «Многопрофильный медицинский клинический центр «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень,
ул. Барнаульская, 32;²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень,
ул. Одесская, 54**Контакты:** Максим Сергеевич Шведский Shvedsky99@gmail.com

Злокачественные опухоли слюнных желез составляют 3–5 % всех случаев рака головы и шеи. Аденокистозные карциномы – это злокачественные новообразования, которые чаще всего возникают из больших и малых слюнных желез. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением с локальными и отдаленными рецидивами. В статье представлен клинический случай успешного лечения лenvатинибом в субоптимальных дозах аденокистозной карциномы околоушной слюнной железы.

Ключевые слова: аденокистозная карцинома, лenvатиниб, тирозинкиназный ингибитор, таргетная терапия, околоушная слюнная железа

Для цитирования: Филиппов И.А., Шведский М.С., Гайсина Е.А., Бахова Л.А. Положительные результаты лечения аденокистозной карциномы околоушной слюнной железы лenvатинибом. Опухоли головы и шеи 2024;14(3):10–3. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-10-13>

Positive results of treatment of adenocystic carcinoma of the parotid salivary gland with lenvatinib

I.A. Filippov¹, M.S. Shvedsky², E.A. Gaisina^{1, 2}, L.A. Bakhova^{1, 2}¹Multidisciplinary Medical Clinical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;²Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia**Contacts:** Maxim Sergeevich Shvedsky Shvedsky99@gmail.com

Malignant tumors of the salivary glands account for 3–5 % of all head and neck cancers. Adenocystic carcinomas are malignant neoplasms that most often arise from large and small salivary glands. The disease is characterized by a progressive course with local and distant relapses. The article presents a clinical case of successful treatment with lenvatinib in suboptimal doses of adenocystic carcinoma of the parotid salivary gland.

Keywords: adenocystic carcinoma, lenvatinib, tyrosine kinase inhibitor, targeted therapy, parotid salivary gland

For citation: Filippov I.A., Shvedsky M.S., Gaisina E.A., Bakhova L.A. Positive results of treatment of adenocystic carcinoma of the parotid salivary gland with lenvatinib. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(3):10–3. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-10-13>

Введение

Злокачественные опухоли слюнных желез составляют 3–5 % всех злокачественных новообразований головы и шеи. Аденокистозные карциномы (АКК) — редкие злокачественные новообразования, которые чаще всего происходят из больших и малых слюнных желез [1].

Хирургические подходы в сочетании с лучевой терапией продолжают оставаться основной стратегией лечения раннего и местно-распространенного рака слюнных желез [2]. Заболевание характеризуется агрессивным течением, проявляющимся высокой частотой развития локальных и отдаленных рецидивов. В последнее время отмечаются успехи в лекарственном лечении данной патологии, обусловленные появлением новых таргетных и иммунотерапевтических препаратов, однако данные об их эффективности ограничены [2].

В эпоху персонализированной медицины выполнение молекулярного тестирования становится обязательным, оно играет ключевую роль в принятии терапевтических решений [3]. В стандарт обследования входит определение экспрессии HER2/neo (HER2 — рецептор эпидермального фактора роста типа 2), рецепторов андрогенов, транслокации NTRK (gene fusion), мутаций в генах *BRAF*.

Многообещающей молекулярной мишенью является и транскрипционный фактор MYB, встречающийся в большинстве АКК, функциональное значение которого заключается в участии в клеточной пролиферации, апоптозе, дифференцировке и усилении регуляции нескольких факторов роста и ангиогенеза, способствующих аутокринной активации рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR). Продолжаются исследования, нацеленные на MYB (MYPHISMO; NCT03287427) [4]. Кроме того, изучаются 2 препарата — CB103, который воздействует на факторы транскрипции онкогена *NOTCH* (NCT03422679), и AL101, ингибирующий γ -секретазу (ACCURACY; NCT03691207) [5].

Тирозинкиназные ингибиторы обладают значительной ингибирующей активностью в отношении VEGFR, FGFR, KIT, рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) α и β и RET, которые связаны с транскрипционным фактором MYB [6]. Результаты исследований показали умеренную эффективность лечения: частота объективных ответов — до 15 % [7–10]. Ленватиниб — пероральный многоцелевой препарат, одобренный для лечения прогрессирующего радио- и резистентного рака щитовидной железы и неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы.

Представляем клинический случай успешного лечения ленватинибом АКК околоушной слюнной железы.

Клинический случай

Пациентка П., 51 год, в октябре 2022 г. обратилась в Многопрофильный медицинский клинический центр «Медицинский город» (г. Тюмень) с жалобами на образование в околоушной области, которое заметила в 2019 г. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия, подтвердившая доброкачественный процесс. В ноябре 2022 г. пациентке была проведена резекция левой околоушной слюнной железы. Морфологическая картина соответствует цистаденоидной (аденокистозной) карциноме слюнной железы (заключение № 8200/3).

*Выполнено молекулярное тестирование. Определена экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) (клон SP263, Ventana): CPS (отношение количества клеток, которые имеют на своей поверхности PD-L1, к общему количеству опухолевых клеток) <1. Микросателлитная нестабильность с помощью иммуногистохимического анализа не выявлена. HER2/neo 0+. Мутации в генах *BRAF* и экспрессия рецепторов андрогенов не обнаружены.*

Согласно решению мультидисциплинарного консилиума от 18.01.2023 пациентка получила полный курс химиолучевой терапии цисплатином: послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии по запланированной программе (левая околоушная слюнная железа — розовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, № 35, суммарная очаговая доза (СОД) 70 Гр, лимфатические узлы шеи слева — РОД 2 Гр, № 25, СОД 50 Гр в формате объемно-модулированного облучения (VMAT) 5 раз в неделю на линейном ускорителе электронов Varian Halcyon). Контроль позиционирования пациентки на лечебном столе ускорителя осуществлен с помощью системы трехмерной рентгеновской визуализации Cope Beat CT.

В декабре 2023 г. пациентка обратилась в медицинский центр с жалобами на боли в животе, в связи с чем было проведено дообследование. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости в правой и левой долях печени выявлены узловые образования размерами до 140 × 130 мм с неровными, нечеткими контурами, неоднородной структуры, занимающие практически всю паренхиму печени. Диагноз гепатомегалия.

В январе 2024 г. пациентке выполнена чрескожная пункционная биопсия образования печени. Морфологическая картина с учетом места забора материала и данных иммуногистохимического исследования (№ М8200/6) соответствовала метастазу в ткань печени АКК.

Согласно решению мультидисциплинарного консилиума от 23.01.2024 с 30.01.2024 по 12.03.2024 из запланированных 6–8 курсов полихимиотерапии пациентке проведены 3 курса по схеме РС. В ходе лечения отмечались нежелательные явления: лекарственная полинейропатия, нестабильность артериального давления (в межкурсовом интервале), преимущественно за счет его снижения,

лейкопения III степени. Проводилась стимуляция гранулоцитарно-макрофагальными колониестимулирующими факторами, которая имела положительный эффект.

По данным контрольной компьютерной томографии органов брюшной полости от 26.03.2024 выявлена отрицательная динамика за счет увеличения размеров метастатических очагов в печени до 288 мм. С учетом массивного опухолевого поражения печени и прогрессирования АКК околоушной слюнной железы опухоль демонстрировала первичную химиорезистентность, отсутствовали значимые молекулярные предикторы эффективности иммунотерапии. Функция печени оставалась сохранной.

С 27.03.2024 проводилась терапия лenvатинибом в дозе 12 мг/сут ежедневно, длительно — до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости от 26.06.2024 на фоне лечения отмечалась положительная динамика за счет уменьшения размеров метастатических очагов печени до 263 мм, процесса незавершенного лекарственного патоморфоза.

Пациентка продолжает получать терапию лenvатинибом, лечение переносит удовлетворительно, побочных эффектов не наблюдается.

Обсуждение

В настоящий момент данные о возможности применения тирозинкиназного ингибитора лenvатиниба в качестве терапевтической опции лечения АКК слюнных желез ограничены. Представлены отдельные клинические наблюдения и исследование II фазы, объем которых невелик (17–32 пациента) [11, 12]. Согласно

результатам этих работ при применении стартовой дозы препарата 24 мг частичного ответа на лечение достигают лишь 12–15 % больных. С учетом клинических данных, массивного метастатического поражения печени, объема проведенной ранее терапии и результатов исследования II фазы [11], в котором 23 из 32 пациентов потребовалась редукция доз, а 18 из 32 — отмена терапии, в нашем случае было решено начать лечение лenvатинибом в стартовой дозе 12 мг. По данным первого контрольного обследования на фоне приема препарата через 3 мес удалось достичь положительной динамики. Этот факт свидетельствует о том, что применение лenvатиниба в более низких дозах, чем это представлено в исследованиях, позволяет уменьшить вероятность развития нежелательных явлений и получить объективный ответ на лечение. Главными факторами, позволившими принять решение о назначении данного препарата пациентке, были отрицательный PD-L1-статус, микросателлитная стабильность, отсутствие экспрессии HER2/neo и рецепторов андрогенов, BRAF дикого типа.

Заключение

В поисках эффективной терапии АКК достигнуты определенные успехи. С учетом клинических данных можно предполагать, что воздействие на ангиогенез, путь FGFR и микроокружение опухоли могут стать стандартом лечения пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим АКК. Таким образом, тирозинкиназные ингибиторы представляют собой многообещающую альтернативу стандартной полихимиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Boyle T.A.C., Laurent S., Semus S., Joseph N. Epidemiology of adenoid cystic carcinoma in the United States. JCO 2020;38(15):e13600. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e13600
2. Fang Y., Peng Z., Wang Y. et al. Current opinions on diagnosis and treatment of adenoid cystic carcinoma. Oral Oncol 2022;130:105945. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2022.105945
3. Su M., Zhang Z., Zhou L. et al. Proteomics, personalized medicine and cancer. Cancers 2021;13(11):2512. DOI: 10.3390/cancers13112512
4. Alfieri S., Granata R., Bergamini C. et al. Systemic therapy in metastatic salivary gland carcinomas: A pathology-driven paradigm? Oral Oncol 2017;66:58–63. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.12.016
5. Ferrarotto R., Wirth L.J., Muzaffar J. et al. 919MO ACCURACY a phase II trial of AL101, a selective gamma secretase inhibitor, in subjects with recurrent/metastatic (R/M) adenoid cystic carcinoma (ACC) harboring Notch activating mutations (Notchmut). Ann Oncol 2020;31(4):S663. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.1034
6. Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T. et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. Vasc Cell 2014;6:18. DOI: 10.1186/2045-824X-6-18
7. Chau N.G., Hotte S.J., Chen E.X. et al. A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands: current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC. Ann Oncol 2012;23(6):1562–70. DOI: 10.1093/annonc/mdr522
8. Dillon P.M., Petroni G.R., Horton B.J. et al. A Phase II study of dovitinib in patients with recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma. Clin Cancer Res 2017;23(15):4138–45. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2942
9. Thomson D.J., Silva P., Denton K. et al. Phase II trial of sorafenib in advanced salivary adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Head Neck 2015;37(2):182–7. DOI: 10.1002/hed.23577
10. Wong S.J., Karrison T., Hayes D.N. et al. Phase II trial of dasatinib for recurrent or metastatic c-KIT expressing adenoid cystic carcinoma and for nonadenoid cystic malignant salivary tumors. Ann Oncol 2016;27(2):318–23. DOI: 10.1093/annonc/mdv537
11. Tchekmedyian V., Sherman E.J., Dunn L. et al. Phase II study of lenvatinib in patients with progressive, recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma. JCO 2019;37(18):1529–37. DOI: 10.1200/JCO.18.01859
12. Mohamadpour M., Sherman E.J., Kriplani A. et al. A phase II study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with progressive, recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma. JCO 2023;41(16):6048. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.6048

Вклад авторов

И.А. Филиппов, М.С. Шведский: написание текста статьи;
Е.А. Гайсина: редактирование, обзор публикаций по теме статьи;
Л.А. Бахова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

I.A. Filippov, M.S. Shvedsky: article writing;
E.A. Gaisina: editing, review of publications on the topic of the article;
L.A. Bakhova: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Филиппов / I.A. Filippov: <https://orcid.org/0009-0009-9573-6478>
М.С. Шведский / M.S. Shvedsky: <https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>
Л.А. Бахова / L.A. Bakhova: <https://orcid.org/0000-0002-8918-6264>

Конфликт авторов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient gave written informed consent to the publication of her data.