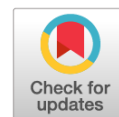


DOI: <https://doi.org/10.17816/onco623185>

# Закон парных случаев на примере аденокистозного рака ткани слюнных желёз с мультицентрическим ростом разных локализаций

Д.В. Гаврилюк<sup>1, 2</sup>, Р.А. Зуков<sup>1, 2</sup>, Ю.А. Дыхно<sup>1</sup><sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация;<sup>2</sup> Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского, Красноярск, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Аденокистозный рак слюнных желёз характеризуется рецидивирующим и/или метастатическим течением. По сравнению с другими гистологическими типами рака слюнных желёз обычно он имеет более латентное клиническое течение с низкой частотой распространения в регионарные лимфатические узлы. Однако после удаления первичной опухоли локальные и отдалённые рецидивы встречаются довольно часто. Кроме того, наличие таких прогностических факторов, как метастазы в лимфатических узлах шеи, низкая степень дифференцировки опухоли, перинеуральная и лимфоваскулярная инвазии способствует увеличению частоты отдалённого метастазирования с неблагоприятным прогнозом. Случаи нетипичного расположения тканей слюнных желёз с экстранодальной гетеротопией встречаются редко. В области головы и шеи описаны разные локализации гетеротопии тканей слюнной железы, но крыловидно-нёбная ямка не упоминалась в доступных источниках. Затруднение гистологической диагностики при верификации гетеротопии слюнных желёз может быть обусловлено явлениями хронического воспаления, лимфоидной инфильтрацией, фиброматозом тканей и развитием метаплазии. Редкая встречаемость гетеротопии слюнных желёз, трудности её диагностики и отсутствие единого подхода к хирургическому лечению требуют рассмотрения каждого отдельно выявленного случая.

Закон парных случаев реализован в интерпретации представленных клинических случаев, когда выявление отдельных внеорганных очагов аденокистозного рака крыловидно-нёбного пространства может быть связано с редкой экстранодальной гетеротопией ткани слюнных желёз. Первичная множественность злокачественного поражения больших слюнных желёз и гетеротопии ткани слюнной железы может носить как синхронный, так и метасинхронный характер. Аденокистозный рак крыловидно-челюстной ямки, как компонент мультицентрического роста различных локализаций, клинически подтвердил рецидивирующий характер течения, склонность к отдалённому метастазированию и генерализации злокачественного процесса.

**Ключевые слова:** аденокистозный рак; цилиндрома; слюнные железы; мультицентрический рост; ткань; гетеротопия; крыловидно-нёбная ямка.

## Как цитировать:

Гаврилюк Д.В., Зуков Р.А., Дыхно Ю.А. Закон парных случаев на примере аденокистозного рака ткани слюнных желёз с мультицентрическим ростом разных локализаций // Российский онкологический журнал. 2022. Т. 27, № 6. С. 293–302. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco623185>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco623185>

# The law of paired cases on the example of adenocystic cancer of salivary glands tissue with multicentric growth of different locations

Dmitry V. Gavriluk<sup>1, 2</sup>, Ruslan A. Zukov<sup>1, 2</sup>, Yury A. Dykhno<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation;

<sup>2</sup> A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Krasnoyarsk, Russian Federation

## ABSTRACT

Adenoid cystic cancer of the salivary glands is characterized by recurrent and/or metastatic course. Compared with other histological types of salivary gland cancer, it usually has a more latent clinical course with a low incidence of spread to regional lymph nodes. However, after removal of the primary tumor, local and distant relapses are quite common. In addition, the presence of prognostic factors such as metastases in the lymph nodes of the neck, low degree of tumor differentiation, perineural and lymphovascular invasion contributes to an increase in the frequency of distant metastasis with a poor prognosis. Cases of atypical arrangement of salivary gland tissues with extranodal heterotopia are rare. In the head and neck region, different localizations of heterotopia of salivary gland tissues have been described, but the pterygopalatine fossa was not mentioned in the available sources. The difficulty of histological diagnosis when verifying heterotopia of the salivary glands may be due to the phenomena of chronic inflammation, lymphoid infiltration, tissue fibromatosis and the development of metaplasia. The rare occurrence of heterotopia of the salivary glands, the difficulties of its diagnosis and the lack of a unified approach to surgical treatment require consideration of each individually identified case.

The law of paired cases (also known as the law of series) is implemented in the interpretation of the presented clinical cases, when the identification of individual extraorgan foci of adenoid cystic cancer of the pterygopalatine space may be associated with a rare extranodal heterotopia of salivary gland tissue. The primary multiplicity of malignant lesions of the major salivary glands and heterotopia of salivary gland tissue can be both synchronous and metachronous. Adenoid cystic cancer of the pterygomaxillary fossa, as a component of multicentric growth of various localizations, clinically confirmed the recurrent nature of the course, the tendency to distant metastasis and generalization of the malignant process.

**Keywords:** adenoid cystic carcinoma; cylindroma; salivary glands; multicentric growth; tissue; heterotopia; pterygopalatine fossa.

## To cite this article:

Gavriluk DM, Zukov RA, Dykhno YuA. The law of paired cases on the example of adenocystic cancer of salivary glands tissue with multicentric growth of different locations. *Russian Journal of Oncology*. 2022;27(6):293–302. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco623185>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Французский математик Абрахам де Муавр в своей работе *The Doctrine of Chances*, опубликованной в 1718 году, сформулировал закон парных случаев более близко к тому, как мы его понимаем сегодня. Де Муавр разработал теорию о вероятности случайных событий и представил методы вычисления вероятности различных исходов. В частности, он исследовал вероятность того, что случайное событие произойдёт в определённом количестве измерений или испытаний. Закон парных случаев известен любому практикующему врачу. Суть его в том, что если случилось некое редко повторяющееся событие, то оно обязательно произойдёт ещё раз: либо одновременно, либо вскоре. Особенно это касается неприятностей. Закон парных случаев считается фундаментальным принципом вероятности и статистики. Вероятность повторения какого-либо события прямо пропорциональна времени, прошедшему с момента первого события. Чем меньше времени прошло между первым и вторым похожим случаем, тем более убедителен закон парных случаев [1, 2].

Гетеротопия характеризуется закладкой органа у эмбриона в нетипичном месте, где происходит дальнейшее его развитие. Случаи нетипичного расположения тканей слюнных желёз (СЖ) встречаются редко. В области головы и шеи описаны гетеротопии тканей СЖ в толщу нижней челюсти, миндалину, щёчную мышцу, гортань, гортаноглотку, щитовидную железу, область бифуркации общей сонной артерии и лимфатические узлы. Затруднение гистологической диагностики при верификации гетеротопии СЖ может быть обусловлено явлениями хронического воспаления, лимфоидной инфильтрацией, фиброматозом тканей и развитием метаплазии. Клиническая картина, например, может быть такая: гетеротопия СЖ, расположенная в язычной миндалине, достигая больших размеров приводит к появлению у пациента феномена храпа и синдрома обструктивного сонного апноэ тяжёлой степени.

Редкая встречаемость гетеротопии СЖ, трудности её диагностики и отсутствие единого подхода к хирургическому лечению требуют рассмотрения каждого отдельно выявленного случая. Всегда обсуждается вопрос о необходимости полного или частичного удаления атипично расположенных тканей. Сторонники полного удаления считают, что такой подход предупреждает повторную гипертрофию и малигнизацию этой ткани. Последователи частичного удаления утверждают о сохранении функции органа с нетипичным расположением [3].

При гетеротопии закладка СЖ смещается по сравнению с нормой, при этом их топография нарушается, что может осложнять оперативные вмешательства. Довольно часто встречаются внутриузловые (интранодальные) гетеротопии. Опухоли СЖ занимают 3–5% от всех опухолей головы и шеи. Экстранодальная гетеротопия редка, однако может вовлекать в процесс гипофиз и нижнюю челюсть, нижнюю часть шеи, щитовидную железу.

У 20% людей встречаются добавочные околоушные железы, отделённые от основной железы.

Малые СЖ расположены почти во всех отделах слизистой оболочки полости рта (щёчные, губные, железы языка, нёбных миндалин, гортани, глотки), кроме дёсен и передней части твёрдого нёба. Они преимущественно слизистые по характеру секрета, протоки их не дифференцированы на вставочные и исчерченные. Несмотря на небольшой размер, значение малых СЖ обусловлено повсеместностью их распространения в слизистой оболочке полости рта и многочисленностью. На структуру и функцию больших и малых СЖ потенциально влияет употребление алкоголя и наркотиков, а также плохое питание, старение, лучевая терапия головы и шеи. Наиболее злокачественно ведут себя опухоли подъязычной и малых СЖ. Новообразования малых СЖ являются злокачественными примерно в 50% случаев, однако частота может зависеть от локализации. Так, частота малигнизации опухолей в области твёрдого нёба составляет 40–60%, но если опухоль располагается в области дна полости рта, частота малигнизации возрастает до 90% [4, 5].

Рак слюнных желёз (РСЖ) представляет собой редкое злокачественное новообразование с различными гистологическими характеристиками и биологическим поведением. Наиболее частые гистологические типы РСЖ — мукоэпидермоидный, ацинозноклеточный, аденокистозный рак и рак, возникающий из плеоморфной аденомы. Основным методом лечения РСЖ является хирургическое вмешательство с проведением послеоперационной лучевой терапии при наличии неблагоприятных прогностических факторов, таких как метастазы в лимфатических узлах шеи, низкая степень дифференцировки опухоли, периневральная и лимфоваскулярная инвазии. Для всех типов данной патологии в случаях отдалённого 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 месяцев. Однако эти показатели сильно варьируют в зависимости от подтипов РСЖ.

Особое место в опухолях этой локализации занимает аденокистозный рак, который в основном характеризуется рецидивирующим и/или метастатическим течением. Впервые эта опухоль была описана К. Heschl в 1877 г. и названа цилиндромой. Термин «аденокистозный рак» предложил в 1930 г. J. Peis. Аденокистозный рак образуется из клеток эпителиальной ткани, которая выстилает выводные протоки желёз. Эта опухоль наиболее часто развивается в СЖ (больших и малых), трахее, бронхах, пищеводе, шейке матки, молочных железах, верхних дыхательных путях. Причинами развития этого злокачественного новообразования являются генетическая предрасположенность, канцерогенные факторы и фоновые процессы [6].

Наибольшей склонностью к рецидивированию обладает аденокистозный РСЖ, который обычно имеет более

латентное течение по сравнению с другими типами РСЖ и низкую частоту распространения в регионарные лимфатические узлы. Тем не менее после удаления первичной опухоли локальные и отдалённые рецидивы встречаются довольно часто. Это, вероятно, отражает тенденцию к перинеуральной инвазии и гематогенному распространению опухоли на ранних стадиях её развития. Наиболее частые локализации метастазов — лёгкие, кости и печень.

Главной опцией в лечении аденокистозного РСЖ является химиотерапия. Стоит отметить, что применение стандартных схем химиотерапии показывает неудовлетворительные результаты: при рецидивирующем или метастатическом аденокистозном РСЖ варианты лечения минимальны. В то же время единственной опцией в лечении пациентов с рецидивирующим/метастатическим аденокистозным РСЖ может быть использование таргетных препаратов (низкомолекулярный ингибитор протеинтирозинкиназы, ингибитор рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа, иммунопрепараты с блокировкой взаимодействия рецептора программируемой клеточной смерти PD-1 с его лигандом PD-L1) [7, 8].

Первично-множественные злокачественные опухоли — одна из сложных и малоизученных тем в онкологии. Вероятность развития ещё одной или нескольких опухолей у пациентов, получивших хирургическое лечение (в самостоятельном варианте), комбинированную или комплексную терапию по поводу новообразований головы и шеи, по разным источникам, составляет от 5,6 до 35,9%. Средний срок возникновения второй опухоли — 3,7 года. Вторые опухоли ежегодно возникают в 3,2–4,0% случаев. Пятилетняя выживаемость в случае развития таких опухолей в области головы и шеи составляет 31%, а при их локализации в других органах — 8%. Первично-множественные злокачественные опухоли могут диагностироваться в любом возрасте, но наиболее часто они выявляются в интервале от 50 до 70 лет (в 66% случаев). При этом существует определённая корреляция между увеличением возраста пациента и частотой возникновения данных новообразований — от 2,9% в 3-й декаде до 36,9% в 6-й декаде жизни.

Критерии первичной множественности опухолей разработаны S. Warren и O. Gates. В случае метакронных процессов одной локализации первично-множественными считаются новообразования, появившиеся с интервалом более 5 лет или имеющие разную гистологическую структуру. Кроме того, должна быть исключена возможность того, что одна опухоль является метастазом другой. При этом отмечено, что метакронные процессы наблюдаются значительно чаще, чем синхронные, и обладают менее агрессивным течением. Также прослеживаются типичные локализации последующих процессов, во многом обусловленные общими факторами риска. При диагностировании последующих новообразований в области головы и шеи возможности лечения резко ограничиваются как послеоперационными изменениями анатомии, так и последствиями проведённой

лучевой терапии. В связи с этим вторая опухоль зачастую служит причиной смерти этих пациентов [9].

Крыловидно-нёбная ямка обеспечивает сосудистую сеть через верхнечелюстную артерию, а также соматосенсорную и вегетативную иннервацию через верхнечелюстной нерв и крылонёбный узел средней части лица. Снизу сообщается с ротовой полостью через большой нёбный канал, где передаёт нисходящую нёбную артерию и большой нёбный нерв от крылонёбной ямки к слизистой оболочке твёрдого нёба. В крылонёбной ямке расположен третий сегмент внутренней верхнечелюстной артерии с её ветвями, верхнечелюстной нерв, нерв крыловидного канала и крылонёбный ганглий [10, 11].

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

### Клинический пример 1

Пациентка К., 71 год, находится под диспансерным наблюдением в Краевом государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского» (КККОД) с октября 2021 г. В анамнезе заболевания указано, что опухоль правой околоушной слюнной железы появилась в марте 2021 года. В поликлинике Клинической больницы № 51 города Железногорска произведена пункция новообразования (цитология № 2290): атипических клеток нет, плеоморфная аденома.

**28.09.2021** — В отделении челюстно-лицевой хирургии Краевой клинической больницы произведена тотальная биопсия опухоли правой околоушной СЖ. Плановый гистологический ответ № О 121-16543: картина аденокистозной карциномы СЖ с перинеуральным ростом и инвазией в стенку сосудов.

**18.10.2021** — На контрольном ультразвуковом исследовании (УЗИ) в проекции послеоперационного рубца на уровне мочки правой ушной раковины определяется округлое кистозное образование размерами 0,25×0,65 см с неровным контуром, очаговой патологии лимфоузлов шеи не выявлено. Поставлен диагноз: рак правой околоушной СЖ II стадии (T2N0M0), состояние после нерадикальной операции, пролечив.

**25.10.2021** — В отделении опухолей головы и шеи выполнена радикальная паротидэктомия справа с сохранением ветвей лицевого нерва (при интраоперационной ревизии — околоушная СЖ была удалена в объёме частичной плоскостной резекции). Плановый гистологический ответ № О 221-15409: на фоне фрагментов ткани СЖ на отдельных участках среди выраженной фибробластической трансформации имеются отдельно лежащие клетки с гиперхромными полиморфными ядрами,сторажающие в отношении опухолевой трансформации.

**03.11.2021** — Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) № 7091: субстрат хронического воспаления с выраженными фибротическими реакциями в окружении

шовного материала, признаков злокачественной опухоли не обнаружено.

**02.02.2022** — На очередной диспансеризации по УЗИ снова в проекции верхней трети послеоперационного рубца лоцируется гипэзогенное образование неоднородной структуры с неровными чёткими контурами размерами 1,7×1,3 см с признаками гиперваскуляризации, шейные лимфоузлы не изменены. Пункция новообразования под контролем УЗИ № 1053: возможно при плеоморфной аденоме.

**09.02.2022** — Мультиспиральная компьютерная томография: в области правой околоушной СЖ отмечается образование размерами 4,6×2,7×4,1 см с неоднородными поверхностными показателями, распространяющееся кпереди и медиально, оттесняет, деформируется и интимно прилежит к медиальной крыловидной мышце, деформирует латеральную крыловидную мышцу.

**22.02.2022** — В хирургическом отделении опухолей головы и шеи КККОД через внутриротовой доступ с рассечением передней нёбной дужки справа произведено удаление внеорганной опухоли крыловидно-челюстного пространства справа. Интраоперационно при пальпаторной ревизии в парафарингеальной области справа в направлении сверху и сбоку пальпируется плотная неподвижная опухоль. Путём электрорезекции проведено рассечение слизистой оболочки мягкого нёба в области передней дужки. После разведения мышц в ране появился передний полюс плотной белесоватой опухоли с интимной инвазией в окружающие мышцы и распространением на крыловидно-челюстное пространство. Тупым и острым путём произведено частично фрагментарное удаление опухоли крыловидно-челюстного пространства размерами 4,0×2,0 см (макроскопически препарат в виде 3 узлов дольчатого строения размерами 3,0×1,5 см плотной консистенции на разрезе серого цвета). Визуально в раневом канале опухолевой ткани нет. Срочное гистологическое исследование № 451: наиболее вероятно, аденокистозный рак. Плановый гистологический ответ № С 222-2416: картина аденокистозного рака. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка направлена на врачебную комиссию (ВК) КККОД для решения вопроса о проведении послеоперационного курса дистанционной лучевой терапии.

**18.03.2022** — Мультиспиральная компьютерная томография в послеоперационном периоде: в области правой околоушной СЖ отмечается образование с неоднородными плотностными показателями (17,43 ед.Н), с чётко-нечёткими контурами, примерными размерами около 4,6×2,7×4,1 см, интимно прилежит к внутренней сонной артерии справа (не исключается продолженный рост), а также распространяется вниз до бифуркации общей сонной артерии. В сравнении с 09.02.22 определяется увеличение размеров образования.

**18.03.2022** — Решением ВК КККОД рекомендован послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии в Радиотерапевтическом отделении № 2.

**31.03.2022** — Проведён паллиативный курс конформной дистанционной лучевой терапии на линейном ускорителе электронов TrueBeam (Varian Medical Systems, США) с использованием разметки с помощью компьютерной томографии (КТ), 3D-планирования, индивидуальной термoplastической фиксирующей маски, многолепесткового коллиматора, системы позиционирования СВСТ. На область патологического очага и регионарные лимфоколлекторы дана суммарная очаговая доза (СОД) 50 Гр, локально на патологический очаг — СОД 66 Гр (разовая очаговая доза 2 Гр).

**18.07.2022** — По УЗИ брюшной полости в правой доле печени имеются объёмные образования округлой формы, с чёткими, ровными контурами, диаметром 36, 29, 73 и 54 мм, пониженной эхогенности, подозрительных на метастазы. Возможно проведение трепан-биопсии данных образований под ультразвуковым контролем.

**28.07.2022** — Диспансерный осмотр: жалобы на дискомфорт в правом подреберье, боли в правой околоушной области с иррадиацией в правую височную область, обезболивающие не принимает, похудание до 20 кг за последние 3 месяца, отсутствие аппетита, тошнота. Наблюдается у кардиолога с диагнозом: ишемическая болезнь сердца; пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, состояние после радиочастотной абляции в 2017 г., сердечная недостаточность 2А стадии; гипертоническая болезнь III степени, контролируемая, риск 4; гипотиреоз, медикаментозно компенсированный.

**24.08.2022** — Решением ВК КККОД под местным обезболиванием с УЗИ-навигацией выполнена трепан-биопсия образования печени троекратно. Срочное гистологическое исследование № В 222-12518: картина аденокарциномы, не исключается аденокистозный рак.

**29.08.2022** — ВК КККОД: учитывая выраженную сопутствующую патологию, химиотерапия не показана, рекомендована симптоматическая терапия по месту жительства, при необходимости поэтапная анальгетическая терапия, учитывая степень болевого синдрома.

**31.08.2022** — ИГХ № 7178: иммуноморфологическая картина метастаза в печень аденоидно-кистозной карциномы.

**01.09.2022** — По настоянию пациентки и родственников повторно проведена ВК химиотерапевтического отделения КККОД. Рекомендована лекарственная терапия: 1 курс полихимиотерапии в условиях КККОД, далее в Центре амбулаторной онкологической помощи — 3 курса по схеме «таксан + алкирующий препарат»:

- паклитаксел — в дозе 135 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1-й день (учитывая коморбидность патологии, при удовлетворительной переносимости эскалация до 175 мг/м<sup>2</sup>);
- карбоплатин — показатель AUC 5–6, внутривенно, 1-й день каждые 3 недели.

**01.11.2022** — Пациентка не взята на 3-й курс полихимиотерапии в связи с лейкоцитопенией ( $2,9 \times 10^9/\text{л}$ ).

**24.11.2022** — КТ органов брюшной полости с контрастированием: печень обычного положения, структура неоднородная за счёт немногочисленных объёмных образований в обеих долях, неравномерно накапливающих контрастное вещество и сливающихся между собой с максимальным размером до  $85 \times 102 \times 118$  мм, занимающих сегменты печени S5, S6, S7. В малом тазу отмечается минимальное количество жидкости.

**25.11.2022** — ВК КККОД: с учётом повышения лейкоцитов до  $5,2 \times 10^9/\text{л}$  продолжить химиотерапию в монорежиме: капецитабин в дозе 1500 мг, 2 раза в сутки после еды, 1–14-й дни, в амбулаторных условиях, с перерывами между курсами 7 дней, всего 4 курса.

**06.04.2023** — Последний диспансерный осмотр. Оценка общего состояния по шкале ECOG — 2 балла, при пальпации шеи и правой околоушной области патологии не выявлено.

**12.04.2023** — КТ органов брюшной полости с контрастированием: при сравнении отмечается увеличение размеров метастазов в печени с максимальным размером до  $9,3 \times 11,1 \times 16,8$  см, сливающихся между собой, занимающих сегменты S5, S6, S7. В малом тазу сохраняется незначительное увеличение количества жидкости.

Диагноз на момент последней курации в поликлинике: рак правой околоушной СЖ II стадии (T2N0M0), состояние после комбинированного лечения, прогрессирование с множественными метастазами в печень. 2 курса полихимиотерапии таксан+алкилирующий препарат (ТС) + 3 курса монокимиотерапии (капецитабин). Частичная стабилизация.

**14.04.2023** — Решением ВК КККОД рекомендовано продолжить капецитабин в дозе 2000 мг (4 таблетки), 2 раза в день после еды, с 1-го по 14-й день с перерывом 7–10 дней №3.

## Клинический пример 2

Пациентка С., 38 лет, с мая 2017 года появились боли в правой подчелюстной области, в начале июня обратилась к стоматологу по месту жительства по поводу появления опухоли в подъязычной области на шее.

**26.06.2017** — В отделении челюстно-лицевой хирургии Краевой клинической больницы (ЧЛХ ККБ) сделана первичная биопсия со стороны дна полости рта, плановый гистологический ответ № 110717: СЖ с признаками хронического воспаления. После консультации онколога и стоматолога поликлиники КККОД в конце июня 2017 года с предположительным диагнозом «слюнно-каменная болезнь» направлена на повторную консультацию в отделение ЧЛХ ККБ.

**20.07.2017** — Произведено удаление аденомы СЖ, плановый гистологический ответ в КККОД не пересматривался. Таким образом, заключительный диагноз на 1-м этапе укладывался в плеоморфную аденому подъязычной СЖ справа с диспансерным наблюдением у стоматолога.

**31.10.2017** — Контрольная магнитно-резонансная томография (МРТ): послеоперационные фиброзные и рубцовые изменения в подбородочной области и проекции дна полости рта, парасаггитально справа определяется новообразование неоднородной структуры размерами  $2,3 \times 2,0 \times 1,1$  см, деформирующее прилежащие мягкие ткани и прилежащее к телу нижней челюсти.

**14.11.2017** — В отделении ЧЛХ ККБ снова была выполнена интраоперационная ревизия и инцизионная биопсия новообразования подкожной жировой клетчатки правой подчелюстной области. Плановый гистологический ответ № 32066-68: фрагменты фиброзной ткани и структуры лимфомы.

**25.12.2017** — Пересмотр патологоанатомических препаратов интраоперационной биопсии показал отсутствие лимфомы с заключением о хроническом воспалении.

**18.03.2019** — Выполнена МРТ: на фоне послеоперационных рубцово-фиброзных изменений в подъязычном пространстве определяется объёмное образование с чёткими контурами размерами  $1,2 \times 2,4 \times 2,4$  см с признаками прорастания между подбородочно-язычной и подбородочно-подъязычной мышцами, прилежащее к альвеолярному отростку нижней челюсти.

**01.12.2019** — Стоматологическая диспансеризация стоматологов через 1,5 года по МРТ показала рост опухоли: в подбородочной области и тканях дна полости рта справа имеется неоднородное образование с множественным кистозным компонентом, размерами  $3,6 \times 2,5 \times 3,5$  см, со смещением мышц дна полости рта влево, интимно прилегает к переднему полюсу поднижнечелюстной слюнной железы. Кроме того, определяется увеличение лимфоузлов верхней и средней трети глубокой яремной цепи размерами  $1,9 \times 1,2$  см.

**13.12.2019** — В приёмном кабинете опухолей головы и шеи поликлиники КККОД произведена пункция опухоли подчелюстной области справа, цитология № 14246: возможно при цилиндроме.

**25.12.2019** — После серии нерадикальных оперативных вмешательств в отделении опухолей головы и шеи КККОД выполнено удаление правой подъязычной СЖ и шейная лимфодиссекция по поводу рецидива опухолевого процесса. Протокол операции:

Доступом в области дна полости рта справа отсепа-рована слизистая оболочка, выделена, мобилизована и удалена подъязычная СЖ с опухолью до  $6,0 \times 4,0$  см, дольчатого строения, прилежащая к внутренней поверхности нижней челюсти и компрессионно деформирующая последнюю на участке до 3,0 см. При ревизии в подчелюстной области имеется несколько узлов, вероятно метастатического характера, диаметром до 1,0 см. На фоне рубцовых изменений после предыдущих оперативных вмешательств удалена клетчатка шеи I–III зон с резекцией двубрюшной мышцы. Срочное гистологическое исследование № С 219-20089: фрагменты ткани СЖ

с ростом опухолевой ткани, имеющей строение аденокистозного рака. Повторное гистологическое исследование № С 219-20090: фрагменты фиброзной ткани с ростом опухоли, имеющей строение аденокистозного рака. Плановый гистологический ответ по первичному очагу и единичным метастатическим лимфоузлам № О 219-20102: аденокистозный рак (цилиндромы), лимфатические узлы без метастатического поражения. Окончательный диагноз при выписке: цилиндры правой подъязычной СЖ III стадии (T3N0M0), состояние после нерадикальных операций, рецидив.

**С 31.01.2020 по 23.03.2020** — Проведён послеоперационный курс конформной лучевой терапии в СОД 50 Гр на первичный очаг и 46 Гр на зоны регионарного метастазирования на шее справа.

На плановых диспансерных осмотрах в поликлинике КККОД клинических признаков рецидива заболевания не наблюдалось.

**13.08.2020** — Контрольная компьютерная томография (КТ): в области дна полости рта справа определяется участок неравномерного уплотнения тканей размерами 1,9×3,7 см с дефектом кортикального слоя нижней челюсти размерами 0,5×1,3 см.

**31.08.2020** — МРТ-контроль: данных за рецидив не выявлено.

**17.04.2020, 18.12.2020, 05.04.2021, 23.08.2021 и 11.02.2022** — УЗИ-контроль: дополнительных образований и изменённых лимфоузлов на шее не выявлено.

**27.01.2022** — КТ грудной клетки: инфильтрации по лёгочным полям на момент исследования не определяется. Немногочисленные узелковые уплотнения в лёгких, требуют динамического наблюдения.

**05.02.2022** — МРТ-контроль: по наружной поверхности правой латеральной крыловидной мышцы определяется объёмное образование размерами 2,1×1,0×2,2 см с чёткими контурами. При попытке УЗИ мягких тканей лица и шеи дополнительных образований в зоне локации нет, биопсия не возможна.

**01.03.2022** — В отделении опухолей головы и шеи КККОД произведено удаление внеорганной опухоли крыловидно-челюстного пространства справа. Интраоперационно при пальпаторной ревизии в парафарингеальной области справа в направлении сверху и сбоку пальпируется плотная неподвижная опухоль. Путём электрорезекции проведено рассечение слизистой оболочки мягкого нёба в области передней дужки. После разведения мышц в ране появился передний полюс плотной белесоватой опухоли, которая интимно прорастает окружающие мышцы и уходит в крыловидно-челюстное пространство. Тупым и острым путём произведено удаление опухоли крыловидно-челюстного пространства размерами 3,0×1,5 см. Визуально в раневом канале опухолевой ткани нет. Срочное гистологическое исследование № 520: злокачественная эпителиальная опухоль. Плановый гистологический ответ № С 222-2744: в препаратах срезы фрагментов

низкодифференцированной злокачественной эпителиальной опухоли, высказаться о гистогенезе затруднительно. Рекомендовано ИГХ.

**14.03.2022** — ИГХ № 1841: в препаратах — срезы злокачественной эпителиальной опухоли солидно-тубулярного строения. Клетки, образующие комплексы, делятся на клетки базального типа, расположенные по периферии комплексов, и эпителиальные клетки, выстилающие комплексы изнутри, с обильной цитоплазмой и крупным ядром. Края резекции не маркированы. При ИГХ определяется экспрессия базальными опухолевыми клетками p40. Заключение: иммуноморфологическая картина аденоидной кистозной карциномы, информацию о краях резекции искать в первичном гистологическом ответе.

**31.03.2022** — По УЗИ справа в проекции ложа правой поднижнечелюстной СЖ, на глубине 11 мм от поверхности кожи в подчелюстной области лоцируется гипоэхогенное образование, расположенное между медиальной поверхностью нижней челюсти и корнем языка, примерными размерами 1,3×1,2×1,5 см. Лимфоузлы шеи справа групп IIA, IIB, III, VA и VB с нечёткой дифференцировкой размерами до 4 мм. Заключение: очаговое образование послеоперационного рубца (вероятнее гранулёма), объёмное образование в области медиальной поверхности нижней челюсти.

**01.04.2022** — Под контролем УЗИ проведена тонкоигльная аспирационная пункционная биопсия № 2561 объёмного образования ложа правой поднижнечелюстной железы (сплошь кровь), лимфоузла справа группы IIA (цитограмма цилиндромы).

**08.04.2022** — В отделении опухолей головы и шеи КККОД произведена повторная расширенная шейная лимфодиссекция справа Ib–VI зон. Интраоперационно: визуально определялись, вероятно, мелкие метастатические лимфоузлы на платизме, фасции лестничных мышц, боковом треугольнике шеи, впереди в предгортанной области до средней линии шеи. В подчелюстной области визуально наблюдались рубцово-изменённые ткани. Плановый гистологический ответ № О 222-4882: в препаратах фрагменты фиброзно-мышечной ткани, с очаговой лимфоидной инфильтрацией с формированием фолликулов, наличием нервных стволиков, на ограниченном участке с наличием опухолевой ткани с морфологической картиной аденокистозной карциномы G-1. Заключение: картина аденокистозной карциномы G-1.

**29.04.2022** — Генерализация процесса по лёгким, хронический болевой синдром 1–2 степени. Наблюдение в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (телеконсультация).

**16.11.2022** — Первый сеанс стереотаксической лучевой терапии (кибернож) был проведён по поводу роста рецидивной опухоли мягких тканей парафарингеальной области справа. Стабилизация процесса по лёгким.

**26.04.2023** — Под контролем УЗИ выполнена тонкоигльная аспирационная пункционная биопсия лимфоузла шеи справа вдоль общей сонной артерии в верхней трети шеи. Цитология № 3577: в данном материале определяется кровь, гиалиновое межклеточное вещество тесно встроено в группы мonomорфных клеток с гиперхромными ядрами, «голые» ядра, что возможно при опухоли. С учётом клинико-анамнестических данных, наиболее вероятно аденокистозная карцинома.

**22.05.2023** — Пациентка временно воздерживается от проведения химиотерапии. Консультирована д-р мед. наук И.С. Романовым (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). Выбрана выжидательная тактика. Контрольный осмотр через 2–3 месяца.

**26.06.2023** — УЗИ: справа в верхней трети шеи спереди от бифуркации общей сонной артерии лоцируется два гипоехогенных лимфоузла размерами 3,5×12 мм и 3 мм. Справа в средней и верхней трети по боковой поверхности шеи имеются гипоехогенные лимфоузлы без дифференцировки структуры, наибольший из них размерами 5×17 мм, несколько выше — не менее трёх, толщиной до 2 мм. Справа в затылочной области единичный лимфоузел с нечёткой дифференцировкой, толщиной 3 мм. Заключение: лимфоаденопатия шеи (подозрение на метастазы). Лимфоаденопатия затылочной области справа (компенсаторная гиперплазия?).

**14.07.2023** — Под ультразвуковым контролем выполнена тонкоигльная аспирационная пункционная биопсия № 6148 лимфоузла затылочной области справа (стекло № 1) и лимфоузла справа в средней и верхней трети по боковой поверхности шеи (стекло № 2). Стекло № 1 — кровь, жир, лимфоидные элементы разной степени зрелости. Данная цитограмма возможна при реактивной лимфоидной гиперплазии лимфоузла. Стекло № 2 — данная цитограмма возможна при аденокистозном раке (цилиндроме).

**17.07.2023** — Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки. Инфильтративных изменений не выявлено. В лёгких сохраняются узелковые уплотнения максимальным диаметром 11 мм (ранее 9 мм) в S3 левого лёгкого. Заключение: узелковые уплотнения в лёгких, вторичного характера, в сравнении с 24.03.2023 определяют увеличение ранее определяемых узелковых уплотнений.

**11.08.2023** — Приём после проведения телемедицинской консультации в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. По данным контрольного обследования пациентки обнаружен незначительный рост очагов в лёгких (менее 20%), стабилизация по размерам лимфоузла шеи на уровне C5 позвонка (1×1,7 см). Картина стабилизации на фоне динамического наблюдения. Для подбора лекарственной терапии при прогрессировании рекомендовано ИГХ для определения рецепторного статуса (HER2/neu и рецепторы андрогенов), а также для анализа экспрессии PD-L1 (CPS и TPS статус).

На предмет подбора таргетной терапии (при наличии мутаций): молекулярно-генетическое исследование

с целью определения мутации C-KIT, MET, ERBB2.

Рекомендация: назначение леватиниба показано после прогрессирования на фоне стандартной химиотерапии, при отсутствии экспрессии вышеуказанных рецепторов и маркёров, по решению консилиума по жизненным показаниям. С учётом прикреплённых данных обследования — в настоящий момент возможно динамическое наблюдение, контрольное обследование через 3 месяца. При прогрессировании — повторная телемедицинская консультация.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Крыловидно-нёбная ямка представляет собой небольшое пространство пирамидальной формы, которое выполняет роль перекрёстка между анатомическими отделами основания черепа, лицевой, внутричерепной, ротовой и шейной областями. Она осуществляет только транзит важных кровеносных сосудов, нервных стволов и ганглиев. С одной стороны, ткань СЖ там не должна быть. Единственным путём анатомической связи крыловидно-нёбной ямки с полостью рта является большой нёбный канал, открывающийся на слизистой оболочке твёрдого нёба. С другой стороны, в норме малые СЖ расположены почти во всех отделах слизистой оболочки полости рта, включая слизистую оболочку твёрдого нёба в задних отделах, мягком нёбе и нёбных миндалинах.

Предположение о том, что это может быть продолженный рост или метастазы аденокистозной карциномы, не находит реального подтверждения в связи с наличием первичных очагов этой опухоли в больших околоушной и подъязычной СЖ, а также на основании интраоперационных данных. Очевидно, что в представленных клинических случаях выявление отдельных внеорганных очагов аденокистозного рака крыловидно-нёбного пространства может быть связано с редкой экстранодальной гетеротопией ткани СЖ. Кроме того, в пользу фактической малигнизации гетеротопичной ткани СЖ крыловидно-челюстной ямки свидетельствует тот факт, что наиболее злокачественно ведут себя опухоли малых СЖ. В рассматриваемых парных случаях гетеротопия ещё больше усиливает потенциал малигнизации.

На основании данных клинических наблюдений можно утверждать, что первичная множественность злокачественного поражения больших СЖ и гетеротопии ткани СЖ может носить как синхронный, так и метахронный характер. Аденокистозный рак крыловидно-челюстной ямки, как компонент мультицентрического роста различных локализаций, клинически подтвердил рецидивирующий характер течения, склонность к отдалённому метастазированию и генерализации злокачественного процесса.

Именно поэтому, даже после хирургического лечения доброкачественных и предраковых процессов больших СЖ, а также при диспансеризации пациентов с аденокистозным раком нужно более тщательно проводить третичную профилактику и ожидать феномена первичной

множественности синхронных и метасинхронных злокачественных процессов в гетеротопичной ткани и малых СЖ. Надо включать методы расширенной диагностики, которые позволят полноценно осмотреть не только зоны первичного очага в области головы и регионарного метастазирования на шее, но и вероятные очаги мультицентрического поражения малых СЖ и гетеротопий ткани СЖ.

Перспективы достижения относительного успеха комбинированного и комплексного лечения аденокистозного рака с мультицентрическим ростом в ткани разных СЖ связаны, главным образом, с максимально возможным радикальным удалением опухоли и применением в послеоперационном периоде таргетных препаратов различных групп, которые доказывают свою эффективность при рецидиве/рецидиве заболевания и способствуют стабилизации процесса даже при отдалённом метастазировании.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема неоднозначной диагностики и сложности лечения аденокистозного рака гетеротопичных СЖ актуальна в связи с редкостью выявления данной патологии, особенностями клинического течения, а также трудностями в морфологической интерпретации, выборе комбинации методов лечения и определении объёма хирургического вмешательства. Лечение пациентов с синхронными и метасинхронными первично-множественными опухолями ткани разных СЖ требует индивидуального подхода. По мере накопления опыта клинических случаев возможна разработка отдельных направлений лечения этой группы больных в зависимости от сочетания очагов мультицентрического роста.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Портал Мир врача [интернет]. Закон парных случаев [дата обращения: 25.09.2023]. Доступ по ссылке: [https://mirvracha.ru/forum/latest/zakon\\_parnykh\\_sluchaev\\_1-16-11-2021](https://mirvracha.ru/forum/latest/zakon_parnykh_sluchaev_1-16-11-2021)
2. Еженедельник Аргументы и факты [интернет]. Что такое закон парных случаев [дата обращения: 25.09.2023]. Доступ по ссылке: [https://aif.ru/society/science/chto\\_takoe\\_zakon\\_parnyh\\_sluchaev](https://aif.ru/society/science/chto_takoe_zakon_parnyh_sluchaev)
3. Блоцкий А.А., Антипенко В.В. Гетеротопия слюнных желёз в язычную миндалину // Амурский медицинский журнал. 2019. № 1(25). С. 72–76. doi: 10.22448/AMJ.2019.1.72-76
4. Костяева М.Г., Еремина И.З., Кастыро И.В. Морфология и физиология слюнных желёз // Голова и шея. 2022. Т. 10, № 3. С. 81–87. doi: 10.25792/HN.2022.10.3.81-87
5. Грибова О.В., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А. Прогностические факторы и современные подходы к лечению злокачественных опухолей слюнных желёз // Голова и шея. 2018. Т. 6, № 4. С. 58–64. doi: 10.25792/HN.2018.6.4.58-64
6. Кожанов Л.Г., Кожанов А.Л., Романова Е.С. Современные аспекты диагностики и лечения аденокистозного рака трахеи и гортани: обзор литературы // Опухоли головы и шеи. 2022. Т. 12, № 1. С. 99–106. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-99-106

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.В. Гаврилюк — курирование, хирургическое лечение пациента, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Р.А. Зуков, Ю.А. Дыхно — написание текста и редактирование статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This publication was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). Gavriluk DV — curation, surgical treatment of the patient, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; Zukov RA, Dykhno YA — writing the text and editing the article.

7. Саприна О.А., Кропотов М.А., Тюлядин С.А., и др. Современные тенденции в лечении рецидивирующего аденокистозного рака слюнных желёз: клинический случай // Опухоли головы и шеи. 2022. Т. 12, № 4. С. 109–115. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-109-115
8. Кутукова С.И., Имянитов Е.Н., Раскин Г.А., и др. Выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями слюнных желёз в зависимости от молекулярного профиля опухоли // Опухоли головы и шеи. 2020. Т. 10, № 3. С. 65–71. doi: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-65-71
9. Кропотов М.А., Яковлева Л.П., Жукова Л.Г., и др. Первично-множественные злокачественные новообразования полости рта и ротоглотки // Опухоли головы и шеи. 2022. Т. 12, № 2. С. 55–62. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-55-62
10. Образовательная платформа STOMWEB [интернет]. Строение крыловидно-нёбной ямки [дата обращения: 25.09.2023]. Доступ по ссылке: <https://stomweb.ru/articles/krylovodno-nebnaya-yamka>
11. Медицинский портал МедУнивер — MedUniver.com [интернет]. Анатомия крылонёбной ямки и её содержимое [дата обращения: 25.09.2023]. Доступ по ссылке: [https://meduniver.com/Medical/otorinolaringologia\\_bolezni\\_lor\\_organov/anatomia\\_krilonebnoi\\_iamki.html](https://meduniver.com/Medical/otorinolaringologia_bolezni_lor_organov/anatomia_krilonebnoi_iamki.html)

## REFERENCES

1. MirVracha [Internet]. Law of series [cited 25 Sep 2023]. Available from: [https://mirvracha.ru/forum/latest/zakon\\_parnykh\\_sluchaev\\_1-16-11-2021](https://mirvracha.ru/forum/latest/zakon_parnykh_sluchaev_1-16-11-2021) (In Russ)
2. Argumenty i Fakty [Internet]. What is the law of series [cited 25 Sept 2023]. Available from: [https://aif.ru/society/science/chto\\_takoe\\_zakon\\_parnyh\\_sluchaev](https://aif.ru/society/science/chto_takoe_zakon_parnyh_sluchaev) (In Russ)
3. Blotsky AA, Anipenko VV. Salivary gland heterotopia in the lingual tonsil. *Amur Medical Journal*. 2019;(1(25)):72–76. doi: 10.22448/AMJ.2019.1.72–76
4. Kostyaeva MG, Eremina IZ, Kastyro IV. Morphology and physiology of the salivary glands. *Head and neck. Russian Journal*. 2022;10(3):81–87. doi: 10.25792/HN.2022.10.3.81–87
5. Gribova OV, Novikov VA, Choyznzonov EL, Startseva ZhA. Prognostic factors and current approaches to the treatment of salivary glands malignancies. *Head and neck. Russian Journal*. 2018;6(4):58–64. doi: 10.25792/HN.2018.6.4.58–64
6. Kozhanov LG, Kozhanov AL, Romanova ES. Current aspects of the diagnosis and treatment of adenoid cystic carcinoma of the trachea and larynx: a literature review. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2022;12(1):99–106. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-99-106
7. Saprina OA, Kropotov MA, Tulyandin SA, et al. Current trends in the treatment of recurrent adenocystic cancer of the salivary glands: case report. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2022;12(4):109–115. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-109-115
8. Kutukova SI, Imyaninov EN, Raskin GA, et al. Survival of patients with salivary gland malignancies depending on the molecular profile of the tumor. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2020;10(3):65–71. doi: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-65-71
9. Kropotov MA, Yakovleva LP, Zhukova LG, et al. Multiple primary malignant neoplasms of the mouth and oropharynx. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2022;12(2):55–62. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-55-62
10. STOMWEB [Internet]. Structure of the pterygopalatine fossa [cited 25 Sep 2023]. Available from: <https://stomweb.ru/articles/krylovidno-nebnaya-yamka> (In Russ)
11. MedUniver.com [Internet]. Anatomy of the pterygopalatine fossa and its contents [cited 25 Sep 2023]. Available from: [https://meduniver.com/Medical/otorinolaringologia\\_bolezni\\_lor\\_organov/anatomia\\_krilonebnoi\\_iamki.html](https://meduniver.com/Medical/otorinolaringologia_bolezni_lor_organov/anatomia_krilonebnoi_iamki.html) (In Russ)

## ОБ АВТОРАХ

**\* Гаврилюк Дмитрий Владимирович**, к.м.н.;  
адрес: Российская Федерация, 660133, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16;  
ORCID: 0000-0001-8015-9422;  
eLibrary SPIN: 1316-9230;  
e-mail: gavrilukdv@mail.ru

**Зуков Руслан Александрович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: 0000-0002-7210-3020;  
eLibrary SPIN: 3632-8415;  
e-mail: zukov\_rus@mail.ru

**Дыхно Юрий Александрович**, д.м.н., профессор;  
eLibrary SPIN: 2505-2322;  
e-mail: dykhno\_yury@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**\* Dmitry V. Gavriluk**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 16, 1st Smolenskaya Str., Krasnoyarsk, 660133, Russian Federation;  
ORCID: 0000-0001-8015-9422;  
eLibrary SPIN: 1316-9230;  
e-mail: gavrilukdv@mail.ru

**Ruslan A. Zukov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0002-7210-3020;  
eLibrary SPIN: 3632-8415;  
e-mail: zukov\_rus@mail.ru

**Yury A. Dykhno**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
eLibrary SPIN: 2505-2322;  
e-mail: dykhno\_yury@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author