

Metastatický nádor slinné žlázy

Dagmar Brančíková

Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

Nádory slinných žláz patří mezi vzácné, ale agresivní malignity, s narůstající incidencí. Uvádíme literární přehled nových poznatků o možnostech užití prediktivních a prognostických markerů k přesnějšímu zacílení systémové léčby metastatického onemocnění, pokud není možná resekce metastáz. Doporučeným vyšetřením před zahájením systémové léčby metastatického karcinomu slinné žlázy je HER2/neu, androgenní receptor a NTRK fuzní geny. U pacientů bez průkazu prediktoru lze zvážit chemoterapii, nejlepší data jsou v poslední době s monoterapií eribulinem. Další možností jsou inhibitory tyrosinkináz, jako jsou lenvatinib a axitinib. Nádory slinných žláz jsou vhodnou skupinou pro genomické sekvenování a užití metod precizní medicíny.

Klíčová slova: nádory slinných žláz, HER2/neu, androgenní receptor, NTRK fuze, NGS sekvenování.

Metastatic salivary gland cancer

Salivary gland tumors are rare but aggressive malignancies, with increasing incidence. We present a literature review of new knowledge about the possibilities of using predictive and prognostic markers to more accurately target treatment in case of dissemination. HER2 / neu, androgen receptor and NTRK fusions are suitable tests before starting treatment of metastatic salivary gland carcinoma. Chemotherapy may be considered in a group of patients with negative results, the best data are now recently with eribulin monotherapy. Other options are tyrosine kinase inhibitors such as lenvatinib and axitinib, but there is relatively high toxicity. Salivary gland tumors are a suitable group for genomic sequencing and using a precision medicine.

Key words: salivary gland tumors, HER2/neu, androgen receptor, NTRK fusion, NGS sequencing.

Úvod

Nádory slinných žláz patří do skupiny nádorů vzácných, ale vysoce rezistentních na chemoterapii a radioterapii, zkušenosti s imunoterapií a cílenou léčbou jsou zatím poměrně krátké. Z toho plyne, že u metastatického onemocnění doposud nemáme konsenzus stran účinné léčby a správného léčebného postupu, tedy nemůžeme se odvolat na žádný standard, ani na obecně platná doporučení. Nádory slinných žláz zaujímají jen asi 6 % všech nádorů hlavy a krku, maligních z toho je 21,7 % ale incidence těchto nádorů postupně stoupá (1). Dle databáze GLOBOCAN z roku 2020 je ročně celosvětově diagnostikováno 53 283 nových nemocných s karcinomem slinné žlázy (asi 0,3 % ze všech nových nádorů) a v důsledku tohoto onemocnění zemře 22 778 pacientů (te-

dy 0,2 %) (2). Pravděpodobnost 5letého přežití u malignit slinných žláz bez ohledu na stadium je 70%, ale u stadia IV – pokročilého nebo metastatického onemocnění je jen 35 % (3). Jako primárně metastatické je diagnostikováno asi 25 % z nich (4).

Epidemiologie

K rizikovým faktorům pro vznik nádoru patří obezita, konzumace alkoholu více než 7 „drinků“ za týden a předchozí expozice ozáření (hlavně mucoepidermoidní karcinom), preventivně působí konzumace zeleniny a ovoce a fyzická aktivita (5). Dle epidemiologické studie ICARE bylo potvrzeno zvýšené riziko vzniku onemocnění i u některých povolání, jako třeba číšník (OR = 2,94; 1,11–7,78), instalatér (OR = 3,95; 1,33–11,67) nebo malíř

pokojů (OR = 3,42; 1,01–11,49) (6). Zatím známe některé rizikové faktory asociované s časnou rekurencí, rychlou diseminací a krátkým přežitím, a to jsou jednak nemožnost chirurgické resekce primárního tumoru eventuálně i metastáz, kde 5leté přežití u resekovaných je 44 % a u neresekovaných jen 19 % (7), ale i histologie, rozsah onemocnění (rozsah T3 a 4) přítomnost uzlin (N+), mužský věk, lokalizace metastáz a jejich eventuální resekabilita (8). Preferenčním místem vzniku metastáz jsou plíce (40–91 %), dále kosti (13–40 %), na játrech jsou metastázy méně obvyklé (jen asi v 4–19 %), jsou popsány i mozkové metastázy ale asi jen u 4 % pacientů (9). Vzdálená diseminace a nikoli lokální progresse je hlavní příčinou úmrtí těchto pacientů (10), což klade důraz na užití vhodné systémové léčby.

Prognostické faktory

Do skupiny s vysokým rizikem rychlé progresy nádoru, časně rekurence a diseminace patří nádory s histologicky nižší diferenciací, vysokým grade jako salivary duct karcinom (SDC), high-grade myoepitheliální karcinom, high-grade mucoepidermoidní karcinom, high-grade karcinom v pleomorfním adenomu, high-grade adenoidně cystický karcinom ACC, high-grade adenokarcinom, a high-grade karcinom z acinárních buněk. Pacienti s těmito nádory mají nejkratší přežití a je jich asi 66 % z celé skupiny maligních nádorů slinných žláz. Do skupiny se středním rizikem patří ostatní adenoidně cystické karcinomy ACC, a s nejnižším potom níže a středně diferencovaný mucoepidermoidní karcinom, vysoce diferencovaný acinární karcinom, adenocarcinom a ostatní low grade tumory (11).

Nedávno byly stanoveny a WHO klasifikací uznány 4 nové histologické podtypy nádorů slinných žláz, a to sekreční karcinom mamárního typu (MASC), sekreční adenokarcinom drobných slinných žláz (CAGS), sklerotizující polycystický adenom (SPA) a mucinózní/sekreční varianta myoepiteliomu. Sekreční karcinom mamárního typu je vysoce maligní karcinom slinných žláz, který vykazuje typickou chromozomální translokaci, t(12; 15) (p13; q25). Ta kóduje fuzi ETV6-NTRK3, která je dnes již potenciálním léčebným cílem. Adenokarcinom kribriformní, který se liší od polymorfního adenokarcinomu nízkého stupně lokalizací (tj. nejčastěji vznikajícího na jazyku), klinickým chováním, častým nálezem metastáz již v době stanovení diagnózy primárního nádoru a má často indolentní průběh (12, 13).

Nově popsány patologickými prediktory jsou exprese PDL, výskyt TIL (tumor infiltrující lymfocyty) a přítomnost lymfovaskulární invaze, která byla spojena se zvýšenou pravděpodobností výskytu metastáz lymfatických uzlin (OR = 2,58; 95 % CI 1,61–4,12; p = 0,0001) a s úmrtím (OR = 3,09; 95 % CI 1,82–5,26; p = 0,0001). Expres PDL 1 hodnocena jako TPS nebo i CPS se ukazuje jako faktor zhoršené prognózy pro přežití do progresy i celkové přežití (p < 0,0001) (14).

Čas do vzniku metastáz nebo relapsu zkracuje i koexpres PDL2 (15).

Infekt HPV je u nádorů slinných žláz prozkoumán málo, ale jsou publikace ukazující průkaz této infekce u 35,8 % karcinomů (16) hlavně podtypů 16 a 18. Jejich prognostický význam zatím není dostatečně prozkoumán.

Léčba

Systémová léčba nádorů diseminovaných nemá zatím žádná obecně platná doporučení (17), v poslední době však byly zaznamenány i u tak vzácného onemocnění podskupiny s patologickými a molekulárními charakteristikami, kterým lze nabídnout specifickou léčbu podle těchto prediktorů (18).

Hormonální léčba – Androgenní receptor (AR+)

Expres tohoto receptoru je u nádorů slinných žláz velmi častá. Analytické metody k přesnému stanovení AR receptoru mají různou výpovědní hodnotu, u receptoru může chybět aktivační mutace, přesto zkušeností přibývá, protože v rámci této diagnózy dosahuje cílená androgenní blokáda lepších výsledků než léčba necílená. Jedna z doposud největších studií analyzovala 157 pacientů AR+ na léčbě androgenní deprivací a to 150 mg bicalutamidu denně anebo kombinací a luteinizing hormon releasing hormone (LHRH) analoga (ie, goserelin 3,6 mg sc každé 4 týdny) + 50 mg bicalutamidu perorálně denně. Odpovědi PR + SD bylo docíleno u 45 % pacientů s mediánem 11 měsíců u obou ramen. Medián OS byl 29 měsíců (19). Léčba je doporučována pro recidivující a metastatický karcinom s průkazem androgenního receptoru (AR+), protože tohoto výsledku nebylo jiným postupem u této diagnózy dosaženo.

SDC je androgen pozitivní u 67–96 %, proto bylo zkoušeno i adjuvantní podání u vysoce rizikových pacientů ve stadiu IVa a bylo dosaženo efektu na celkové přežití (OS) HR 0,064 (95 % CI 0,005–0,764, P = 0,030) (20). I když není zatím rozhodně dostatek podkladů pro zavedení této metody adjuvantní léčby, pro léčbu paliativní se jeví tento postup zatím jako nejlepší léčba I. linie u této podskupiny pacientů (21). Studie Alliance A091404 podávala pacientům AR+, z nichž část byla předléčena antiandrogenní léčbou, ve II. linii enzalutamid a bylo dosaženo u 66 % pacientů OS 12 měsíců, PFS 1 rok mělo dokonce 24 % z nich (22).

Cílená léčba anti HER2 neu

Stejně jako u nádorů prsu byl i u nádorů slinných žláz zjištěn výskyt nadměrné exprese počtu kopií ERBB2 (HER2/neu), a to asi u 21–44 % pacientů (23). Expres ERBB2 byla hodnocena v mnoha studiích u pacientů s potvrzenou HER pozitivitou (HER+) imuno-histochemicky i s potvrzením fluorescenční hybridizací in situ (FISH) (24). Je nejčastěji pozorována u SDC a to ve 30–50 %. Prognostický význam není jasný, ale predikce odpovědi na trastuzumab je zjevná z několika studií, kde byl lék podáván současně s taxany (25). Studie II. fáze potvrdila po podávání trastuzumabu 8mg/m² a docetaxelu 70mg/m² à 21 dní efekt kompletní remise u 14,1 % pacientů a parciální u 56,1 %, celkově odpovědi u 70,2 % pacientů s mediánem do progresy 8,9 měsíce a celkovým přežitím OD 39,7 měsíce (26). To je u této vysoce rizikové podskupiny velmi nadějný výsledek, převyšující odpovědi na léčbu pouze cytostatickou.

Kombinace trastuzumabu a docetaxelu s pertuzumabem se jeví slibná. Sedm z 8 hodnocených pacientů (86 %) docílilo parciální nebo kompletní remise při léčbě kombinací pertuzumabu a trastuzumabu v nerandomizované studii II. fáze (27), další údaje zatím nemáme.

TDM1, neratinib a lapatinib byly také podávány v této indikaci, publikované zkušenosti jsou ale stále hlavně v podobě zajímavých kazuistik (28, 29, 30). I v této skupině pacientů se již zvažuje provedení klinického zkoušení v adjuvantní indikaci (31), vzhledem k dobrému efektu v paliaci.

EGFR

Nadměrná exprese EGFR je pozorována u karcinomů slinných žláz často, hlavně u ACC, a proto byly sledovány v léčbě cetuximab a gefitinib ve dvou negativních studiích fáze II. V jedné bylo zařazeno 30 pacientů (23 ACC) bez objektivních odpovědí na léčbu cetuximabem v monoterapii (32), a v druhé neselektované populaci pacientů s pokročilými malignitami slinných žláz různých typů histologie nebylo dosaženo žádné objektivní odpovědi na gefitinib (33).

Další mutace na této dráze jsou: RAS, PIK3CA, BRAF, a AKT1, které u adenoidně cystického karcinomu také nalezneme často.

Zkušenosti s touto léčbou jsou zatím také limitovány (34).

KIT

C-kit receptor je exprimován ve 100 % u adenoidně cystických karcinomů, ale rozsáhlé testování léčby imatinib mesylátem v minimálně 8 studiích prokázalo jen 5 % parciálních remisí a 29 % stabilizací choroby, i to je ale více než nabízí chemoterapie. Overexprese receptoru c-kit wt zde není dostatečným prediktorem léčebné odpovědi (35). Z ostatních zkoušených látek (sunitinib, sorafenib, axitinib) nebylo dosaženo významně lepších výsledků než u chemoterapie (36). Větší úspěch byl zaznamenán ve studiích II. fáze s lenvatinibem, kdy z 33 zařazených pacientů bylo u 5 (15,6 %) dosaženo parciální remise (PR) a u 24 (75 %) stabilizace choroby, včetně 16 (50 %) s minimální regresí nádoru (37). Podobná zkušenost je s axitinibem, kde bylo na stejné velké souboru dosaženo 9 % parciálních remisí a 75,8 % stabilizace choroby v mediánu PFS 5,7 měsíce (38). Oba preparáty, lenvatinib i axitinib, jsou svým efektem i profilem toxicity lepší volbou než chemoterapie u skupiny pacientů bez jednoznačného prediktora, nicméně studie III. fáze nebyly zatím provedeny a efekt na celkové přežití také není jednoznačný.

TRK

NTRK1/2/3 fuze se vyskytují nejčastěji u sekrečního karcinomu mamárního typu MASC a karcinomu z acinárních buněk (39). Recidivující genové přesmyky, jako je ETV6-NTRK3, jsou kritickým mechanismem onkogenní aktivace genů neurotrofických tyrosinových receptorových kináz, NTRK1, NTRK2 a NTRK3 u lidských nádorů a jejich detekce je možná jednak fluorescenční in situ hybridizací FISH, anebo revers-transcriptní polymerázovou reakcí (RT-PCR), případně i sekvenováním nové generace NGS (40). Léky, cílené v rámci precizní medicíny na tuto dráhu, jsou pan-Trk inhibitory entrectinib a larotrectinib. Ve studiích vykazovaly v léčbě těchto nádorů velmi dobrý efekt a odpověď až v 80–87 % (41, 42). Zkušeností je ovšem zatím ještě málo, nicméně účinnější léčbu pro tuto skupinu pacientů zatím nemáme. Na tomto poli je zatím nejnovějším zkoušeným lékem selitrectinib

(LOXO-195) jako další generace Trk inhibitorů, ve studii cílené na pacienty, kteří selhali po léčbě preparáty I. linie, je zkoušen ve studii fáze I/II trial (NCT03215511) a zatím je předběžně publikována ORR 34 % (43). Při zachytu této mutace je léčba inhibitorem NTRK jedinou účinnou možností, nádory jsou chemo i radiorezistentní s vysokou agresivitou a v případě nasazení léčby inhibitorem NTRK je tak vysoká pravděpodobnost odpovědi, že každý pacient s metastatickým nádorem slinné žlázy, hlavně s histologií MASC a acinárním karcinomem, by měl být testován NGS (44).

Chemoterapie

Přínos chemoterapie v léčbě metastatického nádoru slinné žlázy je malý (45). Odpovědi na cytostatickou léčbu (cisplatina, karboplatina, paklitaxel, docetaxel, 5-fluorouracil, methotrexát, kapecitabin, gemcitabin a vinorelbin) jsou v rozsahu od 15 do 35 %, samostatně i v kombinacích s délkou trvání odpovědi v rozsahu 5–9 měsíců pro neselektovanou populaci (46). Lepší výsledky byly dokumentovány ve studii II. fáze s eribulinem, kde odpovědi dle kritérií RECIST byly u 3 u 29 zařazených pacientů, tj. 10 % dvě parciální remise a jedna kompletní. Klinická odpověď byla zaznamenána u 20 z 29 pacientů, tj. 69 %, nicméně medián PFS byl jen 3 měsíce, u skupiny s kompletní a parciální remisí byl medián doby trvání do progresu nebo neakceptovatelné toxicity 17,2 měsíce, což byl lepší výsledek než ve srovnávacím rameni s TKI inhibitorem (47). Nic nového nepřinesla ani kombinace cisplatiny s irinotecanem, kde byla odpověď 30 % ale trvala velmi krátce za cenu značné toxicity (48). Lepší byla kombinace s DDP 80 mg/m² den 1+ Vinorelbin 25 mg/m² den 1 + 8. S počtem odpovědi 37 % a dokonce zachycenými 19 procenty kompletních remisí (49), i když i zde byla toxicita léčby značná. Obecně je chemoterapie léčebnou možností u pacientů bez prokázaného prediktora, z kombinací lze doporučit platinový derivát a vinorelbin, jinak je preferována monoterapie. U žádného cytostatika ani kombinace nebyla provedena studie III. fáze.

Imunoterapie

Imunoterapie patří u nádorů hlavy a krku k metodě nové a velmi úspěšné, protože expre-

se PDL1 hlavně u nádorů HPV pozitivních je velmi častá, to se ale netýká nádorů slinných žláz, kde byly odpovědi na tuto léčbu zaznamenány pouze u adenoidně cystického karcinomu.

Ve studii fáze 1b KEYNOTE-028 byl zkoušen pembrolizumab. Na skupině předléčených pacientů PD-L1 exprese byla definována jako ≥ 1 % pozitivních buněk přímo v nádoru, anebo ve stromatu z 26 pacientů bylo dosaženo odpovědi parciální u 3 a žádné kompletní (95 % confidence interval, 2–30 %). Medián trvání odpovědi byl 4 měsíce (od 4 do 21 m.) bez závažné toxicity (50).

Kombinace nivolumabu a ipilimumabu neměla lepší výsledky a vzhledem ke značné toxicitě léčby musela být studie zastavena (51). Nivolumab samostatně byl zkoušen ve studii NISCAHM, kde byli pacienti rozděleni na skupinu s adenoidně cystickým karcinomem ACC a ostatními nádory slinných žláz jiné histologie. Pacienti byli předléčeni minimálně jednou linií chemoterapie a bylo dosaženo po léčbě nivolumabem ve standardním dávkování PFS 4,8 měsíce u pacientů s ACC a u ostatních jen 1,7 měsíce (52). Imunoterapie zatím nemá přesvědčivé výsledky a zatím neznáme ani vhodný prediktor léčebné odpovědi.

Precizní medicína – sekvenování nové generace NGS

Genomické profilování (CGP) prokázalo u recidivujícího a metastatického karcinomu slinné žlázy několik aberací, které by mohly sloužit jako léčebné cíle. V basket trialu MyPathway byla zjištěna potenciální mutace u 12 pacientů ze souboru 19 (63 %), a to (15 s HER2 amplifikací nebo overexpresí, PTCH-1 mutací, BRAF mutací, a high TMB – vysokou nádorovou mutační náloží). Z 15 pacientů s HER2 amplifikací/overexpresí bylo léčeno kombinací pertuzumab a trastuzumab, mělo 9 objektivní odpověď (1 kompletní remise, 8 parciálních což bylo ORR 60 % souboru), která trvala 9,2 měsíce. Spolu se stabilizací choroby se jednalo o 67 % (10 z 15 pacientů), medián PFS byl 8,6 měsíce a OS 20,4 měsíce.

Parciální odpověď byla zaznamenána u léčby vismogenibem pacientů s PTCH-1 mutací a trvala PFS 14,3 měsíce, BRAF mutace u pacienta byla léčena vemurafenibem PFS 18,5 měsíce a pacient s vysokou TMB byl léčen atezolizumabem po dobu PFS 5,5 měsíce (53).

Jedná se o velmi vhodnou metodu pro záchyt mutací, které jsou již v dnešní době léčebně ovlivnitelné, vzhledem heterogenitě této vzácné skupiny nádorů, a je jednoznačně doporučení i ESMO (44).

Závěr

Také v léčbě nádorů slinných žláz se postupně začínají stále více a více uplatňovat principy precizní medicíny. Změny se zatím

týkají jen skupiny metastatických nádorů, ale i v léčbě lokálně pokročilých; běží adjuvantní studie s trastuzumabem a androgenní deprivací se slibnými výsledky. Před započítím léčby metastatického karcinomu slinné žlázy lze zatím doporučit testovat AR, HER2/neu, a NTRK fuzní geny vzhledem k pravděpodobnosti odpovědi na cílenou léčbu a jejím dobrým výsledkům. Pokud nebude pozitivní výsledek, potom není jiné

možnosti než indikovat buď cytostatika, z nichž nejlepší výsledky má dle studie II. fáze eribulin anebo tyrosinkinázový inhibitor, ze kterých se nejlépe osvědčil axitinib a lenvatinib. Vzhledem k velmi slibným výsledkům lze tuto diagnózu doporučit k NGS sekvenování a léčit dle prediktoru, pokud bude stanoven a bude potenciálně léčebně ovlivnitelný, tak jak to odpovídá současným ESMO doporučením.

LITERATURA

- Young A, Okuyemi OT. Malignant Salivary Gland Tumors. [Updated 2020 Oct 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 0: 1–41.
- Lu CH, Liu CT, Chang PH, Yeh KY, Hung CY, Li SH, Lin YC, Yeh TS, Hung YS, Chou WC. Validation and Comparison of the 7th Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging System and Other Prognostic Mo. *J Cancer* 2016; 7(13): 1833–1841. doi:10.7150/jca.15692.
- Lin, Her and Limesand, Kirsten and Ann, David. Current State of Knowledge on Salivary Gland Cancers. *Crit Rev Oncog*. 2018; 23(3–4): 139–151. doi: 10.1615/CritRevOncog.2018027598.
- Pan SY, de Groh M, Morrison H. A Case-Control Study of Risk Factors for Salivary Gland Cancer in Canada. *Journal of cancer epidemiology* 2017; 4909214. <https://doi.org/10.1155/2017/4909214>.
- Radoi L, Barul C, Menvielle G, Carton M, Matrat M, Sanchez M, Pilorget C, Velten M, Stücker I, Luce D. ICARE Study Group. Risk factors for salivary gland cancers in France: Results from a case-control study, the ICARE study. *Oral Oncol*. 2018; 80: 56–63.
- Mimica X, McGill M, Hay A, Karassawa Zanon D, Shah JP, Wong RJ, Ho A, Cohen MA, Patel SG, Ganly I. Distant metastasis of salivary gland cancer: Incidence, management, and outcomes. *Cancer* 126: 2153–2162.
- Mimica X, McGill M, Hay A, Karassawa Zanon D, Shah JP, Wong RJ, Ho A, Cohen MA, Patel SG, Ganly I. Distant metastasis of salivary gland cancer: Incidence, management, and outcomes. *Cancer* 2020; 126(10): 2153–2162. doi: 10.1002/cncr.32792. Epub 2020.
- Glazer TA, Shuman AG. Distant Metastases and Palliative Care. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016; 78: 182–188.
- Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licita L. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010; 74(2): 134–148.
- Mimica X, McGill M, Hay A, Karassawa Zanon D, Shah JP, Wong RJ, Ho A, Cohen MA, Patel SG, Ganly I. Distant metastasis of salivary gland cancer: Incidence, management, and outcomes. *Cancer* 126: 2153–2162.
- Son E, Panwar A, Mosher CH, Lydiatt D. Cancers of the Major Salivary Gland. *Journal of Oncology Practice* 2018; 14(2): 99–108.
- Skalova A, Vanecek T, Sima R, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV-6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 599.
- Witte HM, Gebauer N, Lappöhn D, et al. Prognostic Impact of PD-L1 Expression in Malignant Salivary Gland Tumors as Assessed by Established Scoring Criteria: Tumor Proportion Score (TPS), Combined Positivity Score (CPS), and Immune Cell (IC) Infiltrate Ca. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(4): 873. doi: 10.3390/cancers12040873.
- Hang H, Kim JS, Choi YJ, Cho J-G, Woo J-S, Kim A, et al. Overexpression of PD-L2 is associated with shorter relapse-free survival in patients with malignant salivary gland tumors. *OncoTargets Ther* 2017; 10: 2983–2992.
- Lin FChF, Chen PI, Tsao TY, Li CR, Jeng KC, Tsai SCS. Prevalence of human papillomavirus and Epstein–Barr virus in salivary gland diseases. *The Journal of International Medical Research* 2014; 42(5): 1093–1101.
- Hintakuntlawar AV, Okuno SH, Price KA. Systemic therapy for recurrent or metastatic salivary gland malignancies. *Cancers Head Neck* 2016; 11: 1.
- Minichsdorfer C. Systemic therapy for metastatic salivary gland tumors – challenges and novel concepts. 2020; 13: 400–404.
- Boon E, van Boxtel W, Buter J, et al. Androgen deprivation therapy for androgen receptor-positive advanced salivary duct carcinoma: A nationwide case series of 35 patients in The Netherlands. *Head & Neck* 2018; 40: 605–613.
- Boxtel van W, Locati LD, et al. Adjuvant androgen deprivation therapy for poor-risk, androgen receptor-positive salivary duct carcinoma. *European Journal of Cancer* 2019; 110: 62–70.
- Xu B. Androgen receptor immunohistochemistry in salivary duct carcinoma: a retrospective study of 188 cases focusing on tumoral heterogeneity and temporal concordance. *Human Pathology* 2019; 93: 30–36.
- Ho AL, et al. Alliance A091404: A phase II study of enzalutamide (NSC# 766085) for patients with androgen receptor-positive salivary cancers. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(Suppl. 15): 6020–6020.
- Clauditz TS, Reiff M, Gravert L, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in salivary gland carcinomas. *Pathology* 2011; 43: 459–464.
- Skalová A, Stárek I, Kučerová V. Salivary Duct Carcinoma – A Highly Aggressive Salivary Gland Tumor with HER-2/neu Oncoprotein Overexpression. *Pathology – Research and Practice* 2001; 197(9): 621–626.
- Jaehne M, Roeser K, Jaekel T, Schepers JD, Albert N, Löning T. Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 2526–2533.
- Takahashi H, et al. Phase II Trial of Trastuzumab and Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Salivary Duct Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(2): 125–134.
- Boxtel van W. Combination of docetaxel, trastuzumab and pertuzumab or treatment with trastuzumab-emtansine for metastatic salivary duct carcinoma. *Oral Oncol*. 2017; 72: 198–200.
- Corrêa TS, et al. Second-Line Treatment of HER2-Positive Salivary Gland Tumor: Ado-Trastuzumab Emtansine (T-DM1) after Progression on Trastuzumab. *Case Rep Oncol* 2018; 11: 252–257.
- Sorenson KR, Piovezani Ramos G, Villasboas Bisneto JC, Price K. Targeted Approaches Applied to Uncommon Diseases: A Case of Salivary Duct Carcinoma Metastatic to the Brain Treated with the Multikinase Inhibitor Neratinib. *Case Rep Oncol* 2017; 10: 726–731.
- Vidal L, et al. Fluorescence in situ hybridization gene amplification analysis of EGFR and HER2 in patients with malignant salivary gland tumors treated with lapatinib. *Head Neck* 2009; 31: 1006–1012.
- Hanna GJ, et al. The Benefits of Adjuvant Trastuzumab for HER-2-Positive Salivary Gland Cancers. *Oncologist* 2020; 25(7): 598–608. doi: 10.1634/theonc.
- Klcati, et al. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: A phase II study. *Oral Oncology*. July 2009; 45(7): 574–578.
- Jakob JA, Kies MS, Glisson BS, Kupferman ME, Liu DD, Lee JJ, El-Naggar AK, Gonzalez-Angulo AM, Blumenschein GR, Jr. Phase II study of gefitinib in patients with advanced salivary gland cancers. *Head Neck* 2015; 37: 644–649.
- Di Villeneuve L, Souza IL, Tolentino FDS, Ferrarotto R, Schvartsman G. Salivary Gland Carcinoma: Novel Targets to Overcome Treatment Resistance in Advanced Disease. *Front Oncol*. 2020; 10: 580141. doi: 10.3389/fonc.2020.580141. PMID: 33194707; PMCID: PMC7649804.
- Hotte SJ, Winquist EW, Lamont E, MacKenzie M, Vokes E, Chen EX, Brown S, Pond GR, Murgo A, Siu LL. 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. PMID: 15659505.
- Chintakuntlawar AV, Okuno SH, Price KA. Systemic therapy for recurrent or metastatic salivary gland malignancies. *Cancers Head Neck* 2016; 1: 11. <https://doi.org/10.1186/s41199-016-0011-z>.
- Tchekmedyan V, et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2019; 37(18): 1529.
- Locati LD, Cavalieri S, Bergamini C, et al. Phase II trial with axitinib in recurrent and/or metastatic salivary gland cancers of the upper aerodigestive tract. *Head & Neck* 2019; 41: 3670–3676.
- Hung YP, Jo VY, Hornick JL. Immunohistochemistry with a pan-TRK antibody distinguishes secretory carcinoma of the salivary gland from acinic cell carcinoma. *Histopathology* 2019; 75: 54–62. <https://doi.org/10.1111/his.13845>.
- Rooper LM, Karantanos T, Ning Y, Bishop JA, Gordon SW, Kang H. Salivary secretory carcinoma with a novel ETV-6-MET fusion expanding the molecular spectrum of a recently described entity. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 1121–1126.
- Drilon A, Laetsch T, Kummar S, DuBois S, Lassen U, Demetri G, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018; 378: 731–739.
- Doebele R, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw A, Farago A, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet* 2020; 21: 271–82.

Literatura u autorů
a na www.onkologics.cz