

Beata Jagielska<sup>1</sup> , Elżbieta Sarnowska<sup>2</sup> , Tomasz Sarnowski<sup>2</sup> , Katarzyna Śmiałek-Kania<sup>1</sup> ,  
Janusz Siedlecki<sup>2</sup> , Andrzej Kawecki<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Klinika Diagnostyki Onkologicznej, Kardiologii i Medycyny Paliatywnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Onkologii Molekularnej i Translacyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>3</sup>Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

# Współczesne możliwości diagnostyczno- -terapeutyczne u chorych na raki gruczołowo-torbielowate obszaru głowy i szyi

Contemporary diagnostic and therapeutic possibilities in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Jagielska B, Sarnowska E, Sarnowski T et al. Contemporary diagnostic and therapeutic possibilities in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Oncol Clin Pract* 2020; 16: 1–8. DOI: 10.5603/OCP.2020.0005.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Adres do korespondencji:

Lek. Katarzyna Śmiałek-Kania  
Klinika Diagnostyki Onkologicznej,  
Kardiologii i Medycyny Paliatywnej  
Narodowy Instytut Onkologii  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
— Państwowy Instytut Badawczy  
w Warszawie  
e-mail: ksmialek86@gmail.com

## STRESZCZENIE

Raki gruczołowo-torbielowate w obszarze głowy i szyi, występujące w małych i dużych gruczołach ślinowych (SACC, ACC), należą do stosunkowo rzadkich nowotworów, zwykle ulegających wolnej progresji. ACC charakteryzuje odmienny przebieg kliniczny w porównaniu z innymi nowotworami, z długim okresem latencji, tendencją do tworzenia późnych, początkowo asymptomatycznych przerzutów i niewielkim odsetkiem odpowiedzi na leczenie systemowe. W artykule przedstawiono aktualne zalecenia postępowania diagnostycznego oraz możliwości leczenia.

**Słowa kluczowe:** rak gruczołowo-torbielowaty, ACC, SACC, głowa i szyja

## ABSTRACT

Adenoid cystic carcinoma (SACC, ACC) in the head and neck area, occurring in small and large salivary glands are relatively rare tumors, usually undergoing slow progression. ACC is characterized by a different clinical course compared to other cancers, with a long latency period, a tendency to form late, initially asymptomatic metastases and a small percentage of responses to systemic treatment. This article presents current recommendations for diagnostic procedures and treatment possibilities.

**Key words:** adenoid cystic carcinoma, ACC, SACC, head and neck

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6: 10–18

## Wstęp

Raki gruczołowo-torbielowate (ACC, *salivary adenoid cystic carcinoma*) w obszarze głowy i szyi, występujące w małych i dużych gruczołach ślinowych (SACC, *salivary adenoid cystic carcinoma*), należą do stosunkowo rzadkich nowotworów, zwykle ulegających wolnej progresji. Po raz pierwszy ten rodzaj nowotworu

został opisany w 1859 roku przez Billrotha jako „cylindroma”, ze względu na tworzenie specyficznych struktur przypominających wyglądem cylindromatozy. W porównaniu z innymi nowotworami ACC charakteryzują się odmiennym przebiegiem klinicznym, z długim okresem latencji, tendencją do tworzenia późnych, początkowo asymptomatycznych przerzutów i niewielkim odsetkiem odpowiedzi na leczenie systemowe [1, 2].

## Epidemiologia

Raki gruczołowo-torbielowate stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych narządów głowy i szyi oraz 10% wszystkich nowotworów gruczołów ślinowych. Rak gruczołowo-torbielowaty rozwija się częściej w małych gruczołach ślinowych niż w dużych. Lokalizacje poza dużymi śliniankami to gruczoły ślinowe języka, zatoki przynosowe, podniebienie, nosogardło czy też gruczoły łzowe. Raki gruczołowo-torbielowate nadzwyczaj rzadko rozwijają się również w gruczołach wydzielniczych, takich jak drzewo oskrzelowe, przełyk, gruczoły piersiowe, płuca, prostata, szyjka macicy czy gruczoły Bartholina [2–9]. W narządach głowy i szyi ACC może występować u osób w każdym przedziale wiekowym. Niektórzy autorzy wskazują, że u chorych przed 40. rż. i powyżej 60. rż. występuje większy odsetek nawrotów choroby. Wielu autorów podaje, że ACC częściej rozpoznaje się u kobiet niż u mężczyzn. Według Dillona stosunek ten wynosi 60:40 i może się wiązać z korzystniejszym rokowaniem u kobiet, chociaż nie potwierdzają tego wyniki niektórych innych badań [1, 3, 9–11].

## Obraz patomorfologiczny

Pierwotnie ACC określano jako „cylindroma” (oblak) ze względu na dość charakterystyczny obraz patomorfologiczny, składający się z cylindrycznych komórek nabłonkowych z obecnością hialinowego podścieliska. Jądra komórkowe ACC są hiperchromatyczne i zawierają niewielką ilość przejrzystej lub eozynofilowej cytoplazmy [1, 3, 4, 12, 13].

W obrazie mikroskopu elektronowego, w badaniach immunohistochemicznych uwidacznia się dwufazowe różnicowanie elementów zarówno mioepitelialnych, jak i gruczołowych wydzielniczych, z dominującym różnicowaniem mioepitelialnym. Komórki nowotworowe mogą też wytwarzać struktury podobne do tkanki gruczołowej, na bazie macierzy z glikozaminoglikanów i elementów błony podstawnej.

Patomorfologicznie wyróżnia się trzy podtypy nowotworu: sitowaty (najczęstszy), cewkowaty oraz najbardziej klinicznie agresywny — lity. Wysoko i średnio dojrzałe postaci ACC (patomorfologicznie odpowiadające typowi sitowatemu i cewkowatemu) charakteryzują się około 90-procentowym odsetkiem 5-letnich przeżyć całkowitych i 40-procentowym odsetkiem przeżyć 15-letnich.

W podtypie sitowatym uwidaczniają się wyspy komórek bazaloidowych, otoczonych przez różnej wielkości struktury torbielowate, przypominające strukturą sera szwajcarski [14]. Typ cewkowaty ma wygląd cytologiczny zbliżony do typu sitowatego, ale komórki nowotworu rozmieszczone są w gniazdach otoczonych zmienną ilością eozynofilowego, często hialinowego zrębu. Komórki

ACC typu litego charakteryzują się skupiskiem komórek bazaloidowych bez kanalików ani struktur pseudocystycznych. Typ lity rozpoznaje się często w stadium zaawansowanym, z obecnością odległych przerzutów [3, 14, 15]. Raki gruczołowo-torbielowate cechują się dużą skłonnością do szerzenia się wzdłuż struktur nerwowych [3, 14]. Mioepitelialne komórki nowotworowe, otaczające torbiele rzekome, wykazują pozytywną reakcję dla aktyny mięśni gładkich, S100, wimentyny i łańcuchów ciężkich miozyny mięśni gładkich, jak również silną reakcję dla receptorów kinazy tyrozynowej c-KIT (CD117) i MYB, niezależnie od stopnia złośliwości. Uważa się, że ekspresja c-KIT oraz receptorów dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR, *vascular endothelial growth factor*) może korelować z agresywnym przebiegiem nowotworu i z niekorzystnym rokowaniem. Nie można również wykluczyć, że pewną rolę w patogenezie nowotworu może odgrywać interakcja Beclin-1 z p53 i Bcl-2 oraz że ekspresja P53 jest szczególnie wyraźna w przypadku progresji choroby [3, 4, 6, 12, 16–18].

## Zaburzenia molekularne

Wielu badaczy wskazuje na brak możliwości przeprowadzenia szczegółowych analiz mechanizmów patogenezy ACC z powodu braku zweryfikowanych linii komórkowych. Mimo to dostępne wyniki badań wykorzystujących pierwotne ksenografty dostarczyły dość interesujących obserwacji [3, 18]. Analiza RNA nowotworu za pomocą mikromacierzy ujawniła, że w ACC ekspresja genów odpowiedzialnych za różnicowanie mioepitelialne wiąże się z obecnością czynnika transkrypcyjnego SOX4 [3, 19]. W warunkach fizjologicznych SOX4 reguluje rozwój embrionalny i prawdopodobnie onkogenezę. Obserwuje się także nadmierną ekspresję kinaz kazeinowych 1-epsilon i frizzled-7, które mogą indukować szlak sygnałowy Wnt/ $\beta$ -katenina i tym samym indukować nowotworzenie. Wykazano też ekspresję białka C-kit w większości komórek ACC, która korelowała ze stopniem proliferacji komórek [3, 20].

Nie potwierdzono natomiast korelacji ekspresji białka bcl-2 oraz nadekspresji c-erbB-2, transformującego czynnika wzrostu  $\alpha$ , receptora naskórkowego czynnika wzrostu i receptorów estrogeny i progesteronu ze stopniem zróżnicowania oraz kliniczną progresją nowotworu [22–26]. U znacznego odsetka chorych z ACC zaobserwowano występowanie ekspresji receptora androgenowego, co może się okazać ważnym patologicznym markerem choroby [14].

Ocena czynników ryzyka dla przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) oraz dla czasu wolnego od nawrotu (DFS, *disease free survival*) w ACC wskazuje, że jednym z nich jest naciekanie okołonерwowe [9, 22]. Istnieje niewiele dostępnych badań wyjaśniających patomechanizm

molekularnych przyczyn tego zjawiska. Niektóre z nich potwierdziły *in vitro*, że cząsteczka adhezyjna komórek nerwowych jest glikoproteina związaną z błoną podstawną w liniach komórkowych ACC, a komórki ACC wybarwiają się równomiernie, pozytywnie dla cząsteczki adhezyjnej komórek nerwowych, niezależnie od stopnia inwazji. Kowalski wykazał ekspresję cytoplazmatycznej proteiny BDNF (neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego; *brain-derived neurotrophic factor*) w komórkach ACC, niezależnie od stopnia histologicznej złośliwości czy stopnia inwazji okołonerwowej. Czynnik BDNF jest zaliczany do rodziny neurotrofin. Białka te pełnią funkcje troficzne i wpływają na proliferację, migrację, różnicowanie i integralność wielu typów neuronów. Neurony transportują BDNF w sposób wsteczny (cel w kierunku neuronu) i przedni (neuron na cel), zapewniając złożone interakcje między neuronami i tkankami docelowymi. Wpływ BDNF na inwazję okołonerwową upatruje się w fakcie, że pośredni transport białka BDNF z nerwów obwodowych jest ostatecznie pobierany przez tkankę docelową, w tym przypadku komórki ACC. Alternatywną hipotezę stanowi to, że ACC może pełnić funkcję zwrotną i samoistnie produkować BDNF, tworząc gradient stężenia, do którego docierają nerwy obwodowe. Ta ostatnia hipoteza podważa dotychczasowe ustalenia, że nerwy obwodowe są statycznymi jednostkami aktywnie naciekanymi przez komórki nowotworowe, co może być specyficzne dla komórek ACC [22, 27, 28].

Rak gruczołowo-torbielowaty cechuje się obecnością licznych somatycznych mutacji genetycznych i charakterystycznych wzajemnych translokacji chromosomalnych. Jedną z najbardziej istotnych wydaje się translokacja między chromosomami 6q i 9p [(6; 9) (q22–23; p23–24)], która jest dość specyficzna dla tego nowotworu i występuje w około 86% przypadków. Persson jako pierwszy wykazał, że ta rearanżacja powoduje połączenie onkogenu *MYB* i jądrowego czynnika I/B (NFIB) transkrypcji, co w efekcie może skutkować aktywacją celów *MYB* wpływających na apoptozę, kontrolę cyklu komórkowego i proliferację komórek [3, 29–31]. Inna istotna translokacja, którą wykazano, to t(11; 19), powodująca fuzję genów *CTRC/MAML2*. Ma ona określone implikacje, ponieważ obserwacje kliniczne wskazują, że nowotwory, w których występują fuzje, przebiegają mniej agresywnie niż te bez fuzji. Obecnie trwają liczne badania z wykorzystaniem nowych celów terapeutycznych, takich jak czynniki transkrypcji czy białka fuzyjne w nowotworach [14, 32].

## Przerzuty odległe

Cechą charakterystyczną ACC jest nie tylko powolna progresja miejscowa, ale także stosunkowo rzadkie zajęcie regionalnych węzłów chłonnych. Uważa się, że istotny odsetek nawrotów miejscowych i przerzutów

odległych, jaki obserwuje się po leczeniu miejscowym, ma związek z naciekaniem okołonerwowym, co skutkuje brakiem mikroskopowej radykalności zabiegów operacyjnych oraz tendencją do tworzenia przerzutów drogą krwiopochodną, nawet we wczesnych stopniach zaawansowania [9, 10, 15, 32, 33].

Raki gruczołowo-torbielowate cechują się długim okresem latencji przerzutów odległych (nawet do 15 lat), a główne lokalizacje przerzutów to płuca i kości. Gao i wsp. w obserwacji 467 chorych leczonych w latach 1963–2009 odnotowali przerzuty odległe u 45 chorych (31,0%), w tym u 20% z nich rozpoznano wczesne zaawansowanie choroby i nie stwierdzono nawrotu miejscowego. Wykazano, że częstość występowania przerzutów jest zależna od podtypu histopatologicznego i wynosi 47,7%, 29,9% oraz 27,3%, odpowiednio w podtypach litym, sitowym i cewkowym (średnio 16–35%) [34]. Inne czynniki ryzyka związane z niekorzystnym rokowaniem co do czasu przeżycia to stopień zaawansowania w chwili rozpoznania, zaawansowany wiek i brak radykalizmu resekcji chirurgicznej [4].

Ze względu na specyficzny przebieg kliniczny długoletnią obserwację zaleca się szczególnie u chorych z podtypem litym ACC, u których występuje istotny odsetek przerzutów odległych. W obserwacji 20-letniej, w interwałach 5-, 10-, 15- i 20-letnich, odsetki OS u chorych z przerzutami odległymi wynosiły odpowiednio 69,1%, 45,7%, 26,5% i 14,3%, a u chorych bez przerzutów — 85,6%, 67,4%, 57,6% i 50,4%. Wykazano, że więcej niż połowa chorych z przerzutami odległymi umiera w ciągu 10 lat, a więcej niż połowa chorych bez przerzutów przeżywa 20 lat od rozpoznania ACC [34]. W badaniu Sunga i wsp. mediana przeżycia chorych na ACC z przerzutami odległymi wynosiła 38 miesięcy (1–149 miesięcy), a z kolei w badaniach Matsuby i wsp. oraz Gao i wsp. odpowiednio 48 miesięcy i 36 miesięcy [34–36].

Monteiro i wsp. stwierdzili, że przerzuty odległe najczęściej rozpoznawano w płucach (78,6%) oraz w wątrobie i kościach (21%), rzadziej zaś w nerkach i mózgu (ok. 3,5%). Zaobserwowano, że chorzy z ograniczonymi przerzutami do płuc cechują się korzystniejszym rokowaniem w porównaniu z pozostałymi chorymi z przerzutami [4].

## Leczenie radykalne

Leczeniem z wyboru we wczesnych stopniach zaawansowania ACC jest zabieg chirurgiczny. Wskazania do zastosowania uzupełniającej radioterapii obejmują wąski lub dodatni margines chirurgiczny bez możliwości radykalizacji, obecność przerzutów w węzłach chłonnych, znaczne zaawansowanie miejscowe lub naciekanie okołonerwowe. Mimo że do tej pory nie przeprowadzono prospektywnych badań klinicznych, to wyniki analiz retrospektywnych wskazują, że chorzy

odnoszą korzyść z takiego postępowania. Przykładowo, wyniki badania przeprowadzonego przez *Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group* wykazały niższy odsetek nawrotów miejscowych po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii [14]. Doświadczenia brytyjskie, oparte na analizie 50 przypadków chorych na raka ślinianki, również potwierdziły wysokie — sięgające 96% — odsetki wyleczeń miejscowych po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii po leczeniu chirurgicznym z oszczędzeniem nerwu twarzonego. W retrospektywnym badaniu Miglianico i wsp. odsetek przypadków bez nawrotu w 5-letnim okresie obserwacji u chorych leczonych uzupełniająco napromienianiem wyniósł 78% w porównaniu z 44% u chorych po wyłącznej chirurgii [40]. W innym, historycznym już badaniu, Simpson i wsp. odnotowali odsetki 10-letniego miejscowego wyleczenia wynoszące odpowiednio 83% i 25% u chorych otrzymujących uzupełniającą radioterapię i leczonych wyłącznie chirurgicznie [3, 41]. Mendenhall i wsp. wykazali odsetki wyleczeń miejscowych 5- i 10-letnich oraz obserwowanych w całej badanej populacji w przypadku samodzielnej radioterapii i chirurgii z uzupełniającą radioterapią wynoszące odpowiednio 56% i 94% oraz 43%, 91% oraz całkowitej kontroli 77% i 69%. Pięcio- i dziesięcioletnie odsetki czasu wolnego od przerzutów odległych wynosiły 80% i 73%. Odsetki 5- i 10-letnich OS wynosiły: dla samodzielnej radioterapii 57% i 42%, dla chirurgii z uzupełniającą radioterapią 77% i 55%, a w całej badanej populacji 68% i 49%. Najważniejszymi czynnikami wpływającymi na OS w analizie wieloczynnikowej okazały się wielkość guza ( $p = 0,0043$ ) i kliniczna inwazja okołonerwowa ( $p = 0,0011$ ) [42].

W przypadku znacznego miejscowego zaawansowania, wykluczającego zastosowanie chirurgii, postępowaniem z wyboru jest radioterapia. W wielu sytuacjach napromienianie ma charakter paliatywny, zmniejszający dolegliwości zależne od nowotworu [14].

Interesujące wyniki dotyczą zastosowania w ACC radioterapii z wykorzystaniem szybkich neutronów. Metoda ta cechuje się w teorii wyższą skutecznością biologiczną w porównaniu z konwencjonalną radioterapią z użyciem wiązki fotonów lub elektronów. Odsetek wyleczeń miejscowych w małym badaniu III fazy po leczeniu neutronami wyniósł 56%, a po napromienianiu fotonami 17% ( $p = 0,009$ ) [14, 43].

Niestety, radioterapia neutronowa jest obciążona większą częstością późnych powikłań, jak również zwiększonym odsetkiem występowania przerzutów odległych, choć to drugie zjawisko może być efektem dłuższego czasu przeżycia. Te doniesienia potwierdzają wyniki kolejnych badań. Obecnie radioterapia z wykorzystaniem neutronów nie jest rekomendowana w ACC [14, 42, 43].

Dane dotyczące skuteczności zastosowania radiochemioterapii, zarówno jako leczenia samodzielnie,

jak i uzupełniającego po zabiegu operacyjnym, są ograniczone. Wynika to między innymi z faktu, że cisplatyna, która jest cytostatykiem najczęściej stosowanym w skojarzeniu z radioterapią, wykazuje ograniczoną aktywność w ACC. W badaniu retrospektywnym oceniającym skuteczność chemioradioterapii (RADPLAT) z dotętniczym podawaniem cisplatyny Samant i wsp. odnotowali odpowiedź terapeutyczną u 14 na 16 chorych (7 odpowiedzi całkowitych i 7 częściowych). Całkowite odsetki odpowiedzi, nawrotów i wyleczeń miejscowych w okresie 5-letniej obserwacji wynosiły odpowiednio 87%, 39% i 61%. Progresję stwierdzono u 8 chorych, w tym w 5 przypadkach w postaci przerzutów odległych, a w 3 — w postaci nawrotu miejscowego [44].

Ze względu na ograniczoną populację chorych poddawanych chemioradioterapii z wykorzystaniem cisplatyny stosowanej w formie dożylniej lub dotętnicznej dane o skuteczności tej metody należy interpretować ostrożnie, zwłaszcza te dotyczące kontroli przerzutów odległych, ze względu na specyficzną kinetykę wzrostu komórek ACC i długi okres latencji objawów obserwowany w tym nowotworze. Niemniej jednak nie można wykluczyć, że może być to skuteczna metoda terapeutyczna dla określonych populacji chorych [43, 44]. Obecnie prowadzone jest badanie kliniczne dotyczące oceny skuteczności uzupełniającego leczenia skojarzonego w porównaniu z samodzielną radioterapią u chorych na raka ślinianek po zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem nawrotu (RTOG 1008 — *A Randomized Phase II/III Study of Adjuvant Concurrent Radiation and Chemotherapy Versus Radiation Alone in Resected High-Risk Malignant Salivary Gland Tumors*) [45]. Niewykluczone, że wyniki tego badania wniosą wiele informacji przydatnych do ustalenia standardu leczenia uzupełniającego u chorych na ACC.

## Chemioterapia

Skuteczność standardowej chemioterapii u chorych na ACC, między innymi ze względu na powolną proliferację komórek nowotworowych, jest ograniczona. Wiele analiz oceniających aktywność klasycznej chemioterapii wskazuje na jej niewielką skuteczność [46–48]. Przedmiotem kilku badań był schemat łączący antracykliny z pochodnymi platyny (cyklofosfamid, doksorubicyna i cisplatyna) [46, 49]. Nie wykazano istotnej przewagi schematu trójlekowego nad monoterapią, ale należy zaznaczyć, że do tej pory nie przeprowadzono dużych, prospektywnych badań z losowym doбором chorych, porównujących schematy wielo- i jednolekowe [46]. W 2016 roku opublikowano podsumowanie prowadzonych w latach 2001–2015 badań nad zastosowaniem chemioterapii w guzach ślinianek, w tym ACC, gruczolakoraku NOS (*adenocarcinoma not otherwise specified*) i raku muko-

epidermalnym (MEC, *mucoepidermoid carcinoma*). Ashish i wsp. są autorami jednego z nielicznych dużych opracowań dotyczących zastosowania chemioterapii u chorych na ACC [46]. Wykazano, że w większości badań stosowano w schematach wielolekowych cisplatynę lub karboplatynę. Rakowi gruczołowo-torbielowatemu poświęcono blisko połowę wspomnianych analiz. Podkreślono, że wyniki czterech badań mogą wskazywać na potencjalną skuteczność schematów wielolekowych zawierających pochodne platyny. Airoidi i wsp. w małym, randomizowanym badaniu odnotowali wyższe odsetki odpowiedzi terapeutycznych u chorych leczonych cisplatyną i winorelbiną w porównaniu z chorymi przyjmującymi samą winorelbinę (odpowiednio 44% i 20%). Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*), jak również OS wykazywały trend do istotności statystycznej na korzyść ramienia skojarzonego [50]. W innej analizie prezentowanej w tej publikacji, dotyczącej chemioterapii złożonej z cisplatyny i mitoksantronu, odnotowano odsetek obiektywnych odpowiedzi na poziomie 14% i medianę OS wynoszącą 27 miesięcy [51]. Wyniki analizy przeprowadzonej przez *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group* wykazały u chorych z zaawansowanymi rakami ślinianek, w tym ACC, leczonych cisplatyną i gemcytabiną 24% obiektywnych odpowiedzi. U 4 na 8 chorych z gruczolakorakiem odnotowano częściową odpowiedź, a w jednym przypadku odpowiedź całkowitą [52, 53]. Wyniki dotyczące zastosowania schematu trójlekowego (cisplatyna/karboplatyna, epirubicyna i 5-fluorouracyl), które opublikowali Ross i wsp., u 8 chorych na ACC świadczyły o niskiej skuteczności leczenia, a obiektywną odpowiedź odnotowano w pojedynczym przypadku. Autorzy podkreślali jednak potencjalne korzyści w zakresie czasu przeżycia, którego mediana wynosiła 27 miesięcy. Krytycznie należy odnotować, że wiodący wpływ na czas przeżycia mógł mieć naturalnie wolny przebieg nowotworu [53, 54].

Doniesienia co skuteczności chemioterapii jednolekowej również są ograniczone. W 2006 roku wyniki badania *Eastern Cooperative Oncology Group* (EORTC) z wykorzystaniem paklitakselu wykazały 18% odpowiedzi, ale wyłącznie w przypadku chorych z gruczolakorakiem lub MEC (29% gruczolakorak i 21% MEC); nie obserwowano obiektywnych odpowiedzi u chorych na ACC. Całkowite przeżycia były porównywalne dla wszystkich podtypów, co tylko potwierdziło inne spostrzeżenia, że zastosowanie terapii systemowej nie przekłada się zwiększenie korzyści w zakresie całkowitego przeżycia w rozsianym raku ślinianki [46, 55]. U pacjentów z ACC nie zaobserwowano żadnych korzyści w badaniu z zastosowaniem gemcytabiny.

Opierając się na obecnej wiedzy, można uznać za celowe rekomendowanie indywidualnego rozważania wskazań do chemioterapii, z uwzględnieniem natu-

ralnie wolnego w wielu przypadkach przebiegu ACC. U chorych bezobjawowych wdrożenie chemioterapii powinno być odroczone do czasu wystąpienia dolegliwości lub dynamicznej progresji nowotworu. Brak jest wiarygodnych danych świadczących o możliwości wpływu jakiegokolwiek schematu chemioterapii na czas przeżycia chorych na ACC.

## Leczenie ukierunkowane molekularnie

Brak zadowalającej skuteczności standardowej chemioterapii, jak również wykorzystywanie nowoczesnych molekularnych technik diagnostycznych powodują rozwój doświadczeń nad wykorzystaniem leczenia ukierunkowanego molekularnie w ACC. Przesłanką do zastosowania tego typu terapii jest obecność licznych nieprawidłowości molekularnych, które mogą stanowić cel terapeutyczny. Teoretycznie atrakcyjnym celem wydawała się nadekspresja C-KIT, występująca w dużym odsetku komórek ACC (65–90%) [3, 14, 46, 53]. Niestety, wyniki badań z zastosowaniem imatynibu okazały się niezadowalające, a obiektywną odpowiedź uzyskano tylko u 2 na 42 chorych w 4 badaniach fazy II. Dołączenie cisplatyny nie zwiększyło liczby odpowiedzi terapeutycznych. Nie można wykluczyć, że u podstaw tego zjawiska leży brak aktywności molekularnej receptorów C-KIT, pomimo wykazywanej nadekspresji. Nie odnotowano również obecności mutacji w eksonie 9. lub 11. C-KIT w komórkach ACC, stwierdzanej w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego [46, 56–59].

Podjęto także próby zastosowania przeciwciał monoklonalnych i inhibitorów kinaz tyrozynowych, takich jak cetuksymab, gefitynib i lapatynib [46, 60–62, 64–66]. W przypadku zastosowania gefitynibu lub lapatynibu nie odnotowano obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych, ale u 79% chorych leczonych lapatynibem wystąpiła stabilizacja, u 36% z nich trwająca 6 miesięcy i dłużej [64]. Z kolei w doświadczeniu z zastosowaniem cetuksymabu i cisplatyny u chorych z dodatnim receptorem nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) odsetek całkowitych odpowiedzi wynosił 22% (u 2/9 chorych), a częściowych również 22% (2/9 chorych) [57]. U chorych z odległymi przerzutami częściowe odpowiedzi stwierdzono u 42% chorych (5/9 chorych). W porównaniu z gefitynibem i lapatynibem cetuksymab wydaje się cechować większą skutecznością, choć niewielka liczebność grupy leczonych chorych nakazuje ostrożność w tego typu stwierdzeniach [46, 64].

Przedmiotem wielu badań były również inhibitory wielokinazowe, takie jak dowitinib, aksytynib, sunitynib, sorafenib i regorafenib. W badaniu z zastosowaniem sunitynibu nie odnotowano całkowitych odpowiedzi. Trzy kolejne badania wykazały odsetek odpowiedzi

częściowych wynoszący około 10% (2/19 chorych, 10,5% dla dowitinibu, 3/33 chorych, 9% dla aksytynibu i 2/19 chorych (10,5%) w grupie sorafenibu) [59]. Sorafenib był oceniany w dwóch badaniach, z których jedno było ograniczone do chorych na ACC, a jedno dotyczyło populacji mieszanej. Thomson odnotował 11% całkowitych odpowiedzi i medianę OS wynoszącą 19,6 miesiąca u chorych na ACC. Podobnie Locati i wsp. odnotowali ogólny wskaźnik odpowiedzi na poziomie 16%, z różnicą obserwowaną u chorych na ACC w porównaniu z innymi (11 vs. 22%) [46].

Podczas ASCO 2018 zaprezentowano wyniki 2 badań II fazy, w których oceniano skuteczność w nawrotowym/przerzutowym ACC kolejnego inhibitora kinazy tyrozynowej — lenwatinibu — selektywnego, hamującego aktywność kinazy dla VEGFR1–3, FGR 1–4 oraz PDGF.

Tchekmedyan i wsp. wykazali, że u 15,6% chorych wystąpiła częściowa remisja, stabilizację choroby uzyskano u 75%, a czas wolny do progresji wyniósł 16,4 miesiąca [67]. Natomiast Locati i wsp. wykazali łączny odsetek częściowych i całkowitych odpowiedzi na poziomie 27% [68].

Mimo obecności w analizach molekularnych ACC znacznego odsetka mutacji obejmującej szlak FGF-PI3K-AKT nie odnotowano, aby chorzy odnosili korzyści z leczenia inhibitorem AKT MK-2206 i inhibitorem mTOR — ewerolimusem [46]. Podobnie nelfinawir, inhibitor proteosomu, który okazał się skuteczny w hamowaniu AKT, nie wpływał na uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u chorych na ACC [46]. Nie można wykluczyć, że przyczyną tego zjawiska jest brak określonych zmian genetycznych na tym szlaku, stanowiących cel terapeutyczny w każdej linii komórkowej.

Nie odnotowano korzyści z zastosowania worynostatu, inhibitora deacetylazy histonowej (odsetek odpowiedzi ok. 3%), chociaż teoretycznie w ACC powinny występować zaburzenia w regulacji epigenetycznej [46].

Szczególnie obiecujące wyniki dotyczyły leczenia inhibitorem erybuliny. Odnotowano odsetek obiektywnych częściowych odpowiedzi wynoszący 10% [46, 65]. Można sądzić, że zastosowanie inhibitorów erybuliny u chorych z zaawansowaną lub przerzutową postacią ACC będzie stanowiło bardzo obiecujący kierunek dalszych badań. Inne potencjalne cele doświadczeń to transkrypty fuzyjne, takie jak ETV6-NTRK3 [43, 46, 64, 65], które charakteryzują część nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych i prawdopodobnie mogą być kolejnymi punktami uchwytu dla specyficznych inhibitorów (NCT02576431).

Obecne doniesienia z prospektywnych badań klinicznych, wskazujące na uzyskanie coraz dłuższych okresów kontroli choroby w ACC, dają podstawę do podjęcia dalszych poszukiwań skutecznych terapii ukierunkowanych molekularnie. Przypuszczalnie jest to najbardziej efektywny kierunek doświadczeń klinicznych.

## Terapia hormonalna

Chociaż dotychczas nie przeprowadzono żadnych badań prospektywnych oceniających skuteczność leczenia hormonalnego u chorych na ACC, to cel terapeutyczny może stanowić w tym wypadku obecność ekspresji receptora androgenowego.

Dane pochodzące z retrospektywnego badania z wykorzystaniem bikalutamidu i triptoreliny wskazują na odpowiedź terapeutyczną na poziomie 65% [46]. Locati i wsp. odnotowali w swojej analizie odsetek całkowitych odpowiedzi wynoszący 20% [43, 44, 46]. Wykazano również skuteczność hormonalnej terapii drugiego rzutu za pomocą abirateronu, inhibitora CYP17, po niepowodzeniu deprywacji androgenów w pierwszej linii [46]. Obecnie w Europie EORTC prowadzi randomizowane, wieloośrodkowe badanie II fazy mające na celu ocenę skuteczności deprywacji androgenów w rakach ślinianek z dodatnią ekspresją receptorów androgenowych (NCT01969578) [45].

## Immunoterapia

Immunoterapia jest jednym z najbardziej obiecujących kierunków rozwoju leczenia systemowego w onkologii. Podejmowane są również badania kliniczne dotyczące oceny skuteczności immunoterapii u chorych na ACC. Dotychczasowe doświadczenia przedkliniczne sugerują, że ekspresja liganda programowanej śmierci (PD-L1, *programmed death ligand-1*) wiąże się z niekorzystnym przeżyciem wolnym od choroby i prawdopodobnie całkowitym przeżyciem [56]. Przedstawione podczas ASCO w 2016 roku wstępne dane z badania fazy 1b KEYNOTE-028, które dotyczyło chorych z nie-ACC, wykazały u 12 chorych (46%) stabilizację choroby, a czas do progresji wynosił 20,7 miesiąca. W przypadku ACC w niewielkiej liczbie badań klinicznych wypróbowano szczepionki przeciwnowotworowe i immunoterapię adoptywną, w których wykorzystano komórki aktywne limfokinami (LAK, *lymphokine-activated killer cells*) i cytokiny [59].

Badanie *in vitro* immunoterapii na linii komórkowej ACC wyprowadzonej przez chińską grupę badaczy potwierdziło, że komórki LAK wykazywały cytotoksyczność wobec komórek ACC. Autorzy wywnioskowali też, że zarówno czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), jak i interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) mogą wzmacniać ten proces cytotoksyczny. Wcześniej opisywano, że te cytokiny wywoływały różnicowanie i apoptozę. Innym celem terapeutycznym, który stanowi przedmiot badań, są receptory CTLA4 oraz PDL1, ale dostępne dane są ograniczone. Niezbędne jest przeprowadzenie prób klinicznych ukierunkowanych wyłącznie na ACC [59].

## Podsumowanie

Standardem leczenia radykalnego chorych na ACC pozostaje chirurgia skojarzona z radioterapią. Nierozwiązanym problemem jest postępowanie w przypadku przerzutów odległych lub nieoperacyjnych nawrotów, co wiąże się z opornością ACC na konwencjonalne leczenie systemowe. Aplikacja nowoczesnych metod diagnostyki molekularnej i genomicznej oraz terapii ukierunkowanej molekularnie do praktyki klinicznej znacząco wpłynęła na zwiększenie odsetka całkowitych wyleczeń i wydłużenie czasu przeżycia u chorych na nowotwory złośliwe. Dotychczas uzyskane wyniki prowadzonych doświadczeń klinicznych pozwalają sadzić, że również w przypadku tak odmiennego od innych nowotworu, jakim jest ACC, będzie można uzyskać zadowalające odpowiedzi kliniczne, które przełożą się na wydłużenie odsetka OS w zaawansowanych postaciach. Najbardziej obiecującym kierunkiem badań wydaje się analiza skuteczności erybuliny, inhibitora dynamicznej niestabilności mikrotubul w ACC. Wstępne wyniki są bardzo zachęcające.

Kolejny atrakcyjny kierunek badań stanowi wykorzystanie immunoterapii w ACC. Ze względu na rzadkie występowanie tego nowotworu oraz jego odmienną biologię jak najbardziej uzasadnione jest, aby ta grupa chorych była leczona w ośrodkach referencyjnych z dostępem do bazy doświadczałnej, w tym pracowni diagnostycznych wykorzystujących najnowsze techniki molekularne i genomiczne. Chorzy z zaawansowanymi postaciami ACC powinni mieć możliwość uczestniczenia w badaniach klinicznych. W przypadku tak heterogenicznych raków, jakimi są ACC, trzeba unikać podejścia *uni-size*. Przy wyborze terapii należy się kierować stopniem zaawansowania, stopniem sprawności, obecnością chorób współistniejących, a przede wszystkim preferencjami samego chorego co do wyboru optymalnego sposobu postępowania. W klasycznych zaawansowanych postaciach ACC o wolnym przebiegu, szczególnie w podtypach sitowym i tubularnym, można rozważać obserwację.

Raki gruczołowo-torbielowate stanowią nadal wyzwanie dla onkologa. Wymagają doświadczenia i multidyscyplinarnego podejścia do chorego. Mimo aplikacji innowacyjnych metod diagnostycznych do praktyki klinicznej i postępu w leczeniu ACC wciąż pozostają złożonym problemem dla diagnosty i terapeuty, częstym „paradoksem” onkologii. Należy mieć nadzieję, że współpraca interdyscyplinarna z wykorzystaniem medycyny translacyjnej pozwoli zmienić oblicze tej rzadkiej i nadal tajemniczej choroby.

## Piśmiennictwo

1. Martínez-Rodríguez N, Leco-Berrocal I, Rubio-Alonso L, et al. Epidemiology and treatment of adenoid cystic carcinoma of the minor salivary glands: a meta-analytic study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16(7): e884–e889, doi: [10.4317/medoral.17200](https://doi.org/10.4317/medoral.17200), indexed in Pubmed: [21743416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21743416/).

2. Rinaldo A, Shaha AR, Pellitteri PK, et al. Management of malignant sublingual salivary gland tumors. *Oral Oncol*. 2004; 40(1): 2–5, indexed in Pubmed: [14662408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14662408/).
3. Dillon P, Chakraborty S, Moskaluk C, et al. Adenoid cystic carcinoma: a review of recent advances, molecular targets, and clinical trials. *Head & Neck*. 2015; 38(4): 620–627, doi: [10.1002/hed.23925](https://doi.org/10.1002/hed.23925).
4. Monteiro D, Lino J, Bernardo T, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: epidemiology and predictors of prognosis. *Int J Head Neck Surg*. 2013; 02(05): 165–173, doi: [10.4236/ijhns.2013.25036](https://doi.org/10.4236/ijhns.2013.25036).
5. Spiro RH, Huvos AG. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. *Am J Surg*. 1992; 164(6): 623–628, doi: [10.1016/s0002-9610\(05\)80721-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80721-4), indexed in Pubmed: [1334380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1334380/).
6. Khan AJ, DiGiovanna MP, Ross DA, et al. Adenoid cystic carcinoma: a retrospective clinical review. *Int J Cancer*. 2001; 96(3): 149–158, doi: [10.1002/ijc.1013](https://doi.org/10.1002/ijc.1013), indexed in Pubmed: [11410883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11410883/).
7. Chummun S, McLean NR, Kelly CG, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Br J Plast Surg*. 2001; 54(6): 476–480, doi: [10.1054/bjps.2001.3636](https://doi.org/10.1054/bjps.2001.3636), indexed in Pubmed: [11513507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11513507/).
8. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am J Surg*. 1974; 128(4): 512–520, doi: [10.1016/0002-9610\(74\)90265-7](https://doi.org/10.1016/0002-9610(74)90265-7), indexed in Pubmed: [4371368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4371368/).
9. Prasad AR, Savera AT, Gown AM, et al. The myoepithelial immunophenotype in 135 benign and malignant salivary gland tumors other than pleomorphic adenoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1999; 123(9): 801–806, doi: [10.1043/0003-9985\(1999\)123<0801:TMIIBA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-9985(1999)123<0801:TMIIBA>2.0.CO;2), indexed in Pubmed: [10458827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458827/).
10. Moskaluk CA. Adenoid cystic carcinoma: clinical and molecular features. *Head Neck Pathol*. 2013; 7(1): 17–22, doi: [10.1007/s12105-013-0426-3](https://doi.org/10.1007/s12105-013-0426-3), indexed in Pubmed: [23463073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23463073/).
11. Choi Y, Kim SB, Yoon D, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2013; 123(6): 1430–1438, doi: [10.1002/lary.23976](https://doi.org/10.1002/lary.23976).
12. Azumi N, Battifora H. The cellular composition of adenoid cystic carcinoma. An immunohistochemical study. *Cancer*. 1987; 60(7): 1589–1598, doi: [10.1002/1097-0142\(19871001\)60:7<1589::aid-cn-cr2820600729>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19871001)60:7<1589::aid-cn-cr2820600729>3.0.co;2-u), indexed in Pubmed: [2441847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2441847/).
13. Caselitz J, Schulze I, Seifert G. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: an immunohistochemical study. *J Oral Pathol*. 1986; 15(6): 308–318, doi: [10.1111/j.1600-0714.1986.tb00631.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1986.tb00631.x).
14. Adelstein DJ, Shlomo A, Koyfman A, et al. Biology and management of salivary gland cancers. *Semin Radiat Oncol*. 2012; 22(3): 245–253, doi: [10.1016/j.semradonc.2012.03.009](https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2012.03.009), indexed in Pubmed: [22687949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22687949/).
15. Piotrowska-Seweryn A, Pietruszka K, Groszkiewicz K, et al. Rak gruczołowo-torbielowaty regionu głowy i szyi — trudności diagnostyczne i metody leczenia. *Otolaryngologia*. 2017; 16(3): 88–93.
16. Vila L, Liu H, Al-Quran S, et al. Identification of c-kit gene mutations in primary adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *Mod Pathol*. 2009; 22(10): 1296–1302, doi: [10.1038/modpathol.2009.95](https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.95).
17. Frierson H, El-Naggar A, Welsh J, et al. Large scale molecular analysis identifies genes with altered expression in salivary adenoid cystic carcinoma. *Am J Pathol*. 2002; 161(4): 1315–1323, doi: [10.1016/s0002-9440\(10\)64408-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64408-2).
18. Marcinow A, Ozer E, Teknos T, et al. Clinicopathologic predictors of recurrence and overall survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a single institutional experience at a tertiary care center. *Head Neck*. 2014; 36(12): 1705–1711, doi: [10.1002/hed.23523](https://doi.org/10.1002/hed.23523), indexed in Pubmed: [24166847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24166847/).
19. Dong C, Wilhelm D, Koopman P. Sox genes and cancer. *Cytogenet Genome Res*. 2004; 105(2–4): 442–447, doi: [10.1159/000078217](https://doi.org/10.1159/000078217), indexed in Pubmed: [15237232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15237232/).
20. Daa T, Kashima K, Kaku N, et al. Mutations in components of the Wnt signaling pathway in adenoid cystic carcinoma. *Mod Pathol*. 2004; 17(12): 1475–1482, doi: [10.1038/modpathol.3800209](https://doi.org/10.1038/modpathol.3800209).
21. Edwards PC, Bhuiya T, Kelsch RD. C-kit expression in the salivary gland neoplasms adenoid cystic carcinoma, polymorphous low-grade adenocarcinoma, and monomorphic adenoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003; 95(5): 586–593, doi: [10.1067/moe.2003.31](https://doi.org/10.1067/moe.2003.31), indexed in Pubmed: [12738950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12738950/).
22. Kowalski P, Paulino A. Perineural invasion in adenoid cystic carcinoma: Its causation/promotion by brain-derived neurotrophic factor. *Hum Pathol*. 2002; 33(9): 933–936, doi: [10.1053/hupa.2002.128249](https://doi.org/10.1053/hupa.2002.128249).
23. Cho KJ, Lee SS, Lee YS. Proliferating cell nuclear antigen and c-erbB-2 oncoprotein expression in adenoid cystic carcinomas of the salivary glands. *Head Neck*. 1999; 21(5): 414–419, indexed in Pubmed: [10402521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10402521/).

24. Gibbons MD, Manne U, Carroll WR, et al. Molecular differences in mucoepidermoid carcinoma and adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands. *Laryngoscope*. 2001; 111(8): 1373–1378, doi: [10.1097/00005537-200108000-00011](https://doi.org/10.1097/00005537-200108000-00011), indexed in Pubmed: 11568571.
25. Chiang CP, Chen CH, Liu BY, et al. Expression of transforming growth factor-alpha in adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *J Formos Med Assoc*. 2001; 100(7): 471–477, indexed in Pubmed: 11579613.
26. Dori S, Trougouboff P, David R, et al. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptors in adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. *Oral Oncol*. 2000; 36(5): 450–453, indexed in Pubmed: 10964052.
27. Altar CA, Cai N, Bliven T, et al. Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. *Nature*. 1997; 389(6653): 856–860, doi: [10.1038/39885](https://doi.org/10.1038/39885), indexed in Pubmed: 9349818.
28. Zhou XF, Rush RA. Endogenous brain-derived neurotrophic factor is anterogradely transported in primary sensory neurons. *Neuroscience*. 1996; 74(4): 945–951, doi: [10.1016/0306-4522\(96\)00237-0](https://doi.org/10.1016/0306-4522(96)00237-0).
29. Ho AS, Kannan K, Roy DM, et al. The mutational landscape of adenoid cystic carcinoma. *Nat Genet*. 2013; 45(7): 791–798, doi: [10.1038/ng.2643](https://doi.org/10.1038/ng.2643), indexed in Pubmed: 23685749.
30. Persson F, Fehr A, Sundelin K, et al. Studies of genomic imbalances and the MYB-NFIB gene fusion in polymorphous low-grade adenocarcinoma of the head and neck. *Int J Oncol*. 2012; 40(1): 80–84, doi: [10.3892/ijo.2011.1190](https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1190), indexed in Pubmed: 21901247.
31. Persson M, Andrén Y, Moskaluk CA, et al. Clinically significant copy number alterations and complex rearrangements of MYB and NFIB in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012; 51(8): 805–817, doi: [10.1002/gcc.21965](https://doi.org/10.1002/gcc.21965), indexed in Pubmed: 22505352.
32. Del Negro A, Ichihara E, Tincani AJ, et al. Laryngeal adenoid cystic carcinoma: case report. *Sao Paulo Med J*. 2007; 125(5): 295–296, indexed in Pubmed: 18094899.
33. Singh FM, Mak SY, Bonington SC, et al. Patterns of spread of head and neck adenoid cystic carcinoma. *Clin Radiol*. 2015; 70: 644–653, doi: [10.1016/j.crad.2015.01.013Epub2015Mar11](https://doi.org/10.1016/j.crad.2015.01.013Epub2015Mar11).
34. Gao M, Hao Y, Huang MX, et al. Clinicopathological study of distant metastases of salivary adenoid cystic carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 42(8): 923–928, doi: [10.1016/j.ijom.2013.04.006](https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.04.006), indexed in Pubmed: 23706387.
35. Sung MW, Kim K, Kim JW, et al. Clinicopathologic predictors and impact of distant metastasis from adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 129(11): 1193, doi: [10.1001/archotol.129.11.1193](https://doi.org/10.1001/archotol.129.11.1193).
36. Matsuba H, Spector G, Thawley S, et al. Adenoid cystic salivary gland carcinoma: a histopathologic review of treatment failure patterns. *Cancer*. 1986; 57(3): 519–524, doi: [10.1002/1097-0142\(19860201\)57:3<519::aid-cnrc2820570319>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19860201)57:3<519::aid-cnrc2820570319>3.0.co;2-v).
37. Ncncr C, Lee DJ, Piantadosi S, et al. Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990; 18(6): 1319–1326, doi: [10.1016/0360-3016\(90\)90304-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(90)90304-3).
38. Terhaard CHJ, Lubsen H, Rasch CRN, 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): 103–111, doi: [10.1016/j.ijrobp.2004.03.018](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.03.018), indexed in Pubmed: 15629600.
39. Bissett RJ, Fitzpatrick PJ. Malignant submandibular gland tumors. A review of 91 patients. *Am J Clin Oncol*. 1988; 11(1): 46–51, indexed in Pubmed: 3341274.
40. Miglianico L, Eschwege F, Marandas P, et al. Cervico-facial adenoid cystic carcinoma: study of 102 cases. Influence of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987; 13(5): 673–678, doi: [10.1016/0360-3016\(87\)90284-7](https://doi.org/10.1016/0360-3016(87)90284-7), indexed in Pubmed: 3032876.
41. Simpson JR, Thawley SE, Matsuba HM. Adenoid cystic salivary gland carcinoma: treatment with irradiation and surgery. *Radiology*. 1984; 151(2): 509–512, doi: [10.1148/radiology.151.2.6324280](https://doi.org/10.1148/radiology.151.2.6324280), indexed in Pubmed: 6324280.
42. Mendenhall W, Morris C, Amdur R, et al. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2004; 26(2): 154–162, doi: [10.1002/hed.10380](https://doi.org/10.1002/hed.10380).
43. Laramore GE, Krall JM, Griffin TW, et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. *Radiation Therapy Oncology Group. Medical Research Council. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 27(2): 235–240, doi: [10.1016/0360-3016\(93\)90233-l](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90233-l), indexed in Pubmed: 8407397.
44. Samant S, Brekel MV, Kies M, et al. Concurrent chemoradiation for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2011; 34(9): 1263–1268, doi: [10.1002/hed.21905](https://doi.org/10.1002/hed.21905).
45. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01220583> (29.04.2019).
46. Chintakuntlawar A, Okuno S, Price K. Systemic therapy for recurrent or metastatic salivary gland malignancies. *Cancers Head Neck*. 2016; 1(1), doi: [10.1186/s41199-016-0011-z](https://doi.org/10.1186/s41199-016-0011-z).
47. Lagha A, Chraiet N, Ayadi M, et al. Systemic therapy in the management of metastatic or advanced salivary gland cancers. *Head Neck Oncol*. 2012; 4(1), doi: [10.1186/1758-3284-4-19](https://doi.org/10.1186/1758-3284-4-19).
48. Laurie S, Ho A, Fury M, 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): 815–824, doi: [10.1016/s1470-2045\(10\)70245-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70245-x).
49. Laurie SA, Licitra L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol*. 2006; 24(17): 2673–2678, doi: [10.1200/JCO.2005.05.3025](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.3025), indexed in Pubmed: 16763282.
50. Airoldi M, Pedani F, Succo G, et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer*. 2001; 91(3): 541–547, doi: [10.1002/1097-0142\(20010201\)91:3<541::aid-cnrc1032>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010201)91:3<541::aid-cnrc1032>3.0.co;2-y).
51. Gedlicka C, Schüll B, Formanek M, et al. Mitoxantrone and cisplatin in recurrent and/or metastatic salivary gland malignancies. *Anticancer Drugs*. 2002; 13(5): 491–495, indexed in Pubmed: 12045460.
52. Laurie S, Siu L, Winquist E, et al. A phase 2 study of platinum and gemcitabine in patients with advanced salivary gland cancer. *Cancer*. 2010; 116(2): 362–368, doi: [10.1002/cncr.24745](https://doi.org/10.1002/cncr.24745).
53. Gilbert J, Li Yi, Pinto HA, et al. Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck*. 2006; 28(3): 197–204, doi: [10.1002/hed.20327](https://doi.org/10.1002/hed.20327), indexed in Pubmed: 16470745.
54. Holst VA, Marshall CE, Moskaluk CA, et al. KIT protein expression and analysis of c-kit gene mutation in adenoid cystic carcinoma. *Mod Pathol*. 1999; 12(10): 956–960, indexed in Pubmed: 10530560.
55. Ross PJ, Teoh EM, A'hern RP, et al. Epirubicin, cisplatin and protracted venous infusion 5-Fluorouracil chemotherapy for advanced salivary adenoid cystic carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009; 21(4): 311–314, doi: [10.1016/j.clon.2008.12.009](https://doi.org/10.1016/j.clon.2008.12.009), indexed in Pubmed: 19201585.
56. Hotte SJ, Winquist EW, 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): 585–590, doi: [10.1200/JCO.2005.06.125](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.125), indexed in Pubmed: 15659505.
57. Pfeffer MR, Talmi Y, Catane R, et al. A phase II study of Imatinib for advanced adenoid cystic carcinoma of head and neck salivary glands. *Oral Oncol*. 2007; 43(1): 33–36, doi: [10.1016/j.oraloncology.2005.12.026](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.12.026), indexed in Pubmed: 16757202.
58. Guigay JM, Bidault F, Temam S, et al. Antitumor activity of imatinib in progressive highly expressing KIT adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2007; 25(18\_suppl): 6086, doi: [10.1200/jco.2007.25.18\\_suppl.6086](https://doi.org/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.6086).
59. Chae YK, Chung SuY, Davis AA, et al. Adenoid cystic carcinoma: current therapy and potential therapeutic advances based on genomic profiling. *Oncotarget*. 2015; 6(35): 37117–37134, doi: [10.18632/oncotarget.5076](https://doi.org/10.18632/oncotarget.5076), indexed in Pubmed: 26359351.
60. Agulnik M, Cohen EWE, Cohen RB, et al. Phase II study of lapatinib in recurrent or metastatic epidermal growth factor receptor and/or erbB2 expressing adenoid cystic carcinoma and non adenoid cystic carcinoma malignant tumors of the salivary glands. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25): 3978–3984, doi: [10.1200/JCO.2007.11.8612](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.8612), indexed in Pubmed: 17761983.
61. Jakob JA, Kies MS, Glisson BS, et al. Phase II study of gefitinib in patients with advanced salivary gland cancers. *Head Neck*. 2015; 37(5): 644–649, doi: [10.1002/hed.23647](https://doi.org/10.1002/hed.23647), indexed in Pubmed: 24585506.
62. Jensen A, Nikoghosyan A, Hinke A, et al. Combined treatment of adenoid cystic carcinoma with cetuximab and IMRT plus C12 heavy ion boost: ACCEPT [ACC, Erbitux® and particle therapy]. *BMC Cancer*. 2011; 11(1), doi: [10.1186/1471-2407-11-70](https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-70).
63. Locati LD, Bossi P, Perrone F, et al. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: a phase II study. *Oral Oncol*. 2009; 45(7): 574–578, doi: [10.1016/j.oraloncology.2008.07.010](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.07.010).
64. Hitre E, Budai B, Takácsi-Nagy Z, et al. Cetuximab and platinum-based chemoradio- or chemotherapy of patients with epidermal growth factor receptor expressing adenoid cystic carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer*. 2013; 109(5): 1117–1122, doi: [10.1038/bjc.2013.468](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.468).
65. Eaton K, Goulart B, Santana-Davila R, et al. Phase II trial of eribulin for recurrent or metastatic salivary gland cancers. *J Clin Oncol*. 2016; 34(15\_suppl): 6095, doi: [10.1200/jco.2016.34.15\\_suppl.6095](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.6095).



66. Skálová A, Vanecek T, Sima R, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(5): 599–608, doi: [10.1097/PAS.0b013e3181d9efcc](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181d9efcc), indexed in Pubmed: [20410810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20410810/).
67. Tchekmedyian V, Sherman E, Dunn L, et al. A phase II study of lenvatinib in patients with progressive, recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15\_suppl): 6022–6022, doi: [10.1200/jco.2018.36.15\\_suppl.6022](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.6022).
68. Locati L, Galbiati D, Calareso G, et al. Phase II study on lenvatinib (LEN) in recurrent and/or metastatic (R/M) adenoid cystic carcinomas (ACC) of the salivary glands (SG) of the upper aerodigestive tract (NCT02860936). *J Clin Oncol*. 2018; 36(15\_suppl): 6086, doi: [10.1200/jco.2018.36.15\\_suppl.6086](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.6086).