

# Cancers des glandes salivaires: nouvelles approches thérapeutiques

Dre RUTH GABRIELA HERRERA GOMEZ<sup>a</sup>, Dre NURIA MEDEROS<sup>a</sup>, Dr PETR SZTURZ<sup>a</sup>,  
Dr NILS DEGRAUWE<sup>a</sup>, Dr JEREMY JANKOVIC<sup>a</sup> et Dre VALÉRIE CRISTINA<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2023; 19: 958-63 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.827.958

Les carcinomes des glandes salivaires sont rares et se caractérisent par une grande diversité de sous-types histologiques associés à des comportements cliniques différents, à un pronostic variable et à une réponse habituellement médiocre à la chimiothérapie. Dans ce contexte, des altérations moléculaires ont été identifiées et représentent de nouvelles cibles thérapeutiques: surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et des récepteurs aux androgènes dans le cancer des canaux salivaires, mutations activatrices de NOTCH dans le carcinome adénoïde kystique, fusion de gène *NTRK* dans le carcinome sécrétoire notamment. Ces altérations moléculaires doivent être recherchées chez tous les patients présentant un cancer des glandes salivaires récidivant ou métastatique et permettent d'individualiser sa prise en charge.

## Salivary gland cancer: new therapeutic approaches

Salivary gland carcinomas are rare, characterized by a diversity of histological subtypes associated with variable clinical behavior and prognosis with usually a poor response to chemotherapy. In this context, molecular alterations have been identified and represent potential therapeutic targets: overexpression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) and androgen receptors in salivary duct cancer, NOTCH mutations in adenoid cystic carcinoma, NTRK gene fusion in secretory carcinoma. Screening for these molecular alterations is mandatory in all patients with recurrent or metastatic salivary gland cancer as it may allow an individualized treatment.

## INTRODUCTION

Les cancers des glandes salivaires (CGS) sont rares, environ 6% des cancers de la sphère ORL, et incluent une grande diversité de types histologiques (morphologie, grade histologique, profils génétique et moléculaire) associés à des comportements et pronostics très différents (tableau 1).<sup>1</sup> L'analyse histologique, indispensable au diagnostic, est complétée par des analyses complémentaires (immunohistochimiques (IHC) et moléculaires) afin de caractériser le profil biologique et d'identifier des cibles thérapeutiques: récepteurs aux androgènes (AR), altération du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), panel NGS (next generation sequencing – séquençage à haut débit) avec recherche de fusion du NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase) notamment.

<sup>a</sup>Service d'oncologie médicale, Département d'oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne  
gabriela.herrera-gomez@chuv.ch | nuria-neisy.mederos-alfonso@chuv.ch  
szturz@gmail.com | nils.degrauwe@chuv.ch | jeremy.jankovic@chuv.ch  
valerie.cristina@chuv.ch

Les CGS les plus fréquents sont les carcinomes muco-épidermoïde (CME) et adénoïde kystique (CAK), suivis de ceux des canaux salivaires (CCS), à cellules acineuses et des adénocarcinomes.

Les CGS se développent le plus souvent dans les glandes salivaires majeures (parotide dans 80% des cas, sous-mandibulaires et sous-linguales), plus rarement dans les glandes salivaires mineures. La proportion de tumeurs malignes est plus élevée dans les glandes salivaires mineures (50% des tumeurs sont malignes, 50% bénignes) que dans la parotide (20% des tumeurs sont malignes, 80% bénignes).

Ils sont le plus souvent diagnostiqués chez des hommes entre 60 et 80 ans. Néanmoins, cela varie selon le type histologique. Ainsi, jusqu'à 50 ans, les CGS sont plus fréquemment diagnostiqués chez les femmes (CME et CAK en particulier).

Un antécédent d'irradiation cervico-faciale et l'exposition à certains produits chimiques industriels sont des facteurs de risque de CGS.

La présentation clinique dépend de la localisation: douleur, paralysie faciale, tuméfaction, voire ulcération. Une

TABLEAU 1	Classification OMS des tumeurs malignes des glandes salivaires
-----------	--

<sup>a</sup>Le diagnostic de carcinome épidermoïde primitif salivaire ne peut être posé qu'après avoir formellement exclu une métastase ganglionnaire d'un carcinome épidermoïde de la sphère ORL.

- Carcinome muco-épidermoïde (CME)
- Carcinome adénoïde kystique (CAK)
- Carcinome à cellules acineuses
- Adénocarcinome polymorphe
- Carcinome à cellules claires
- Adénocarcinome à cellules basales
- Carcinome intracanalair
- Adénocarcinome NOS (sans autre indication)
- Carcinome des canaux salivaires (CCS)
- Carcinome myoépithélial
- Carcinome épithélial-myoépithélial
- Carcinome ex-adénome pléomorphe
- Carcinome sécrétoire
- Adénocarcinome sébacé
- Carcinosarcome
- Carcinome peu différencié
- Carcinome indifférencié
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
- Carcinome neuroendocrine à petites cellules
- Carcinome lymphoépithélial
- Carcinome épidermoïde<sup>a</sup>
- Carcinome oncocytaire
- Lésion de pronostic indéterminé
- Sialoblastome

évaluation ORL complète et un bilan d'extension radiologique (CT, IRM et/ou PET-CT) sont indiqués.<sup>2</sup>

Cet article décrit les modalités de prise en charge des CGS ainsi que les nouvelles approches thérapeutiques systémiques.

## PRISE EN CHARGE DES STADES LOCALISÉS OU LOCALEMENT AVANCÉS

### CGS opérable

#### Chirurgie

La résection chirurgicale complète de la tumeur, si possible avec la préservation des structures avoisinantes, est le pilier du traitement. L'objectif est double: diagnostique (lorsque le diagnostic histologique n'a pas pu être établi en préopératoire) et thérapeutique. L'opérabilité est évaluée préalablement à la chirurgie en colloque multidisciplinaire.

L'extension de la chirurgie est déterminée par la localisation, la taille et le degré d'invasion, ainsi que par l'intégrité fonctionnelle des structures nerveuses (notamment nerfs facial et lingual). Une paralysie faciale préopératoire est un facteur pronostique négatif majeur.

#### Radiothérapie adjuvante

Elle est recommandée en présence de facteurs de haut risque de récurrence: stade T3-T4, tumeur de haut grade ou de grade intermédiaire, marges de résection proches ou incomplètes, envahissement périnerveux et/ou atteinte ganglionnaire cervicale. L'ajout d'une chimiothérapie (ChT) à la radiothérapie (RT) adjuvante n'est actuellement pas recommandé en l'absence de preuve de son bénéfice.

### CGS non opérable

Un traitement définitif par RT (jusqu'à 70 Gy) est proposé. Le rôle de l'ajout de la ChT à cette RT est débattu.

## PRISE EN CHARGE DES STADES RÉCIDIVANT ET/OU MÉTASTATIQUES

### Traitements locaux

#### Récidive locorégionale

Une évaluation multidisciplinaire est nécessaire, en particulier si la zone a été précédemment irradiée. Dans ce cas, une chirurgie ou une réirradiation à visée potentiellement curative sont discutées.

Quand un traitement local potentiellement curatif n'est pas possible, un traitement systémique palliatif est proposé. Dans cette situation, une RT à dose palliative pourra être proposée dans le but d'améliorer les symptômes aux niveaux locorégional ou de métastases symptomatiques.

#### Maladie oligométastatique

Une chirurgie, une ablation par radiofréquence ou une RT stéréotaxique peuvent être proposées si le nombre de métas-

tases est limité, en particulier en cas d'évolution lente (telle que le CAK).

### Traitement systémique palliatif

Lorsqu'un traitement local de toutes les lésions n'est pas possible, un traitement systémique palliatif est indiqué, en particulier en cas de maladie en progression et/ou symptomatique (**tableau 2**).<sup>2</sup>

#### Chimiothérapie

L'efficacité de la ChT est habituellement limitée. Un régime de platine est généralement recommandé. Pour les CCS, une combinaison carboplatine/paclitaxel est le traitement palliatif de choix.<sup>3</sup>

#### Thérapies ciblées

##### Thérapies ciblées anti-HER2

La surexpression/amplification HER2 est le plus fréquemment retrouvée dans les CCS (20-40% des cas), CME (30% des cas), carcinomes ex-adénomes pléomorphes et adénocarcinomes.

Dans les CCS HER2-positif, la combinaison du trastuzumab, un anticorps (Ac) monoclonal dirigé contre le récepteur HER2, et d'une ChT de taxane offre un taux de réponses objectives (TR) de 70,2% et une survie médiane de 39,7 mois dans une étude de phase 2 de 57 patients.<sup>4</sup>

Par analogie avec le traitement des cancers du sein HER2-positif, d'autres approches sont prometteuses: l'ajout d'un second Ac anti-HER2 (tel que le pertuzumab) pour potentialiser l'effet de la combinaison trastuzumab-taxane; ou lors de la progression sous trastuzumab, l'utilisation d'Ac conjugué tels que trastuzumab-emtansine (T-DM1) ou trastuzumab-déruxtécan. Néanmoins, les données sont encore limitées.

Une étude de phase II randomisée comparant les combinaisons trastuzumab-taxane et T-DM1 est en cours chez les patients avec un CGS HER2-positif.

##### Traitements antiandrogéniques

Les CCS expriment presque toujours les AR (95% des patients). Les traitements antiandrogéniques sont parmi les thérapies ciblées les plus étudiées dans les CCS. Un blocage androgénique complet (BAC) (association de l'antiandrogène bicalutamide et de l'agoniste de la LHRH leuproréline) a démontré un TR de 41,7% et une stabilisation de la maladie chez 44,4% des 36 patients inclus dans une étude de phase II,<sup>5</sup> avec une bonne tolérance. Une étude randomisée de phase II est en cours pour comparer le BAC versus ChT en 1<sup>re</sup> ligne palliative pour les CCS AR positifs.

Pour les patients résistant au BAC, l'abiraterone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes (inhibiteur du CYP17A1) associé à la prednisone et à un agoniste de la LHRH, a démontré un TR de 21% et une stabilisation de la maladie chez 41,5% des 24 patients inclus dans une étude de phase II.<sup>6</sup>

Pour les patients dont le CGS coexprime HER2 et AR, la ChT combinée à un Ac anti-HER2 est privilégiée en cas de maladie étendue ou rapidement évolutive.

**TABLEAU 2** Thérapies ciblées dans le traitement des cancers de glandes salivaires

<sup>a</sup>Les traitements non approuvés par Swissmedic peuvent être obtenus au titre de l'article 71a-d OAMal.

AR: récepteur aux androgènes; CAK: carcinome adénoïde kystique; CCS: carcinome des canaux salivaires; FDA: US Food and Drug Administration; HER2: récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; MSI: instabilité microsatellitaire; NTRK: neurotrophic tyrosine receptor kinase; PD-1: programmed cell death-1; PSMA: antigène membranaire spécifique de la prostate; TMB: charge mutationnelle tumorale; VEGFR: récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire.

Cibles	Traitements	Molécules	Indications	Sous-types histologiques les plus fréquemment concernés	Approbation par les Autorités de régulation dans cette indication
AR	Traitements antiandrogéniques	Bicalutamide/leuproréline	Surexpression AR	CCS, adénocarcinome	Non <sup>a</sup>
		Enzalutamide			Non <sup>a</sup>
		Abiratérone/agoniste de la LHRH			Non <sup>a</sup>
HER2	Anticorps anti-HER2	Trastuzumab (+ chimiothérapie)	Surexpression/amplification HER2	CCS, adénocarcinome	Non <sup>a</sup>
		Pertuzumab (+ trastuzumab + chimiothérapie)			Non <sup>a</sup>
	Anticorps conjugué	Trastuzumab-emasine (T-DM1)			Non <sup>a</sup>
		Trastuzumab-déruxtécan			Non <sup>a</sup>
NTRK	Inhibiteurs sélectifs pan-TRK	Larotrectinib	Fusion <i>NTRK</i>	Carcinome sécrétoire	Swissmedic
		Entrectinib			Swissmedic
VEGFR	Inhibiteurs de Tyrosine Kinase	Axitinib		CAK	Non <sup>a</sup>
		Lenvatinib			Non <sup>a</sup>
NOTCH	Inhibiteurs NOTCH	AL101	Mutation <i>NOTCH1</i>	CAK	Non
PSMA	Radiothérapie métabolique	Lutetium-177-PSMA	Expression PSMA	CAK	Non <sup>a</sup>
PD-1	Anticorps anti-PD-1	Pembrolizumab	TMB élevé ou MSI	Tous	FDA <sup>a</sup>

#### Inhibiteurs *NTRK*

Une fusion du gène *NTRK* est retrouvée dans 3% des CGS. De plus, une fusion spécifique *NTRK* est présente dans 80% des CGS de type sécrétoire.

Des inhibiteurs sélectifs pan-TRK (larotrectinib, entrectinib) sont approuvés par Swissmedic pour le traitement des tumeurs solides métastatiques avec fusion *NTRK*, après l'échec d'un traitement antérieur.<sup>7</sup> Pour les CGS, le larotrectinib a démontré, dans l'analyse groupée de deux études de phase I/II, un TR de 92% chez 24 patients présentant un CGS avec fusion *NTRK* avec une bonne tolérance.<sup>8</sup>

La recherche d'une fusion *NTRK* (par IHC et confirmée par analyse moléculaire) est donc indiquée pour tous les CGS.

#### Autres cibles plus rares

Des anomalies moléculaires de faible incidence (mutation *BRAF V600E*, fusion *RET*, etc.) pouvant être ciblées (inhibiteur *BRAF*, inhibiteur *RET*, etc.).

#### Immunothérapie

Habituellement, l'immunothérapie utilise des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI): anticorps monoclonaux (Ac) dirigés contre PD-(L)1 (programmed cell death (ligand)-1) ou CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4). Ces traitements sont bien tolérés et offrent la possibilité de réponses durables. Les données sur le bénéfice des IPCI dans les CGS sont limitées.<sup>9</sup> Des marqueurs potentiellement prédictifs d'efficacité sont analysés: expression du PD-L1,

instabilité microsatellitaire (MSI) et charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H). Ainsi, en cas de CGS avec TMB-H ou MSI, un traitement par l'Ac anti-PD-1 pembrolizumab est une option après une progression sous le traitement de 1<sup>re</sup> ligne: il est approuvé par la FDA pour le traitement des tumeurs solides MSI et/ou TMB-H, à la suite des résultats de l'étude KEYNOTE-158 qui a montré des TR de 30 à 40%, et dans laquelle 3 patients avec CGS ont été traités, dont l'un avec une réponse partielle.<sup>10</sup>

#### Cas particulier: carcinome adénoïde kystique (CAK)

Le CAK représente 25% des CGS et se caractérise par une croissance lente et une invasion périnerveuse responsable de récurrences locales répétées. Le développement de métastases par dissémination hématogène, souvent pulmonaires, n'est pas rare. Néanmoins, la survie globale des patients avec un CAK récidivant ou métastatique est prolongée (40% à 10 ans).

Les traitements définitifs locaux des récurrences et des métastases sont privilégiés. Aucun traitement systémique n'a démontré de bénéfice de survie: il est réservé aux patients avec un CAK en progression et/ou symptomatique, sans autre option thérapeutique. Dans d'autres cas, une surveillance active peut aussi être proposée.

#### Chimiothérapie

La ChT a peu d'effet dans le traitement du CAK. Le cas échéant, un régime à base de cisplatine semble offrir les meilleures chances.

### Inhibiteurs de tyrosines kinases (TKI)

Les récepteurs tyrosine kinase sont des récepteurs essentiels à la régulation et à la survie des cellules. Parmi eux, les récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR) jouent un rôle clé dans l'angiogenèse du cancer. Dans le CAK, l'expression du VEGF est corrélée à une diminution de la survie. Des TKI inhibant principalement le VEGFR (axitinib, lenvatinib)<sup>11</sup> ont été investigués avec des TR faibles (< 15%). Néanmoins, l'axitinib est actuellement le seul traitement ayant démontré une amélioration de la survie sans progression comparé au placebo (10,8 vs 2,8 mois; hasard ratio: 0,25; IC 95%: 0,14-0,48).<sup>12</sup>

KIT est fortement exprimé dans les CAK, mais sans mutation spécifique *cKIT* identifiée. Les TKI ciblant KIT (par exemple, imatinib) n'ont malheureusement pas démontré de bénéfice dans des études de phase II.

### Immunothérapie

Les données sur le bénéfice de l'immunothérapie dans le CAK sont limitées et décevantes (presque pas de réponses).<sup>13</sup> Le CAK a un profil de tumeur immunologiquement «froide»: faible densité de cellules dendritiques et de lymphocytes infiltrant la tumeur (CD8+), faible TMB et PD-L1 peu ou pas exprimé.

### Approches thérapeutiques émergentes en cours d'investigation

#### Mutation NOTCH

La voie de signalisation NOTCH est impliquée dans les mécanismes de prolifération cellulaire et d'inhibition de l'apoptose. Les mutations activatrices de *NOTCH1* sont retrouvées dans environ 20% des CAK métastatiques, associées à un mauvais pronostic.<sup>14</sup> Les inhibiteurs de NOTCH sont donc une stratégie thérapeutique potentielle, actuellement en développement avec des résultats intéressants (par exemple, dans une étude de phase II, AL101, un inhibiteur de la  $\gamma$ -sécrétase, protéine nécessaire à l'activation de la voie de signalisation NOTCH, a montré une réponse partielle chez 10 à 15% des patients avec CAK muté *NOTCH1*).

#### PSMA

Le PSMA (antigène membranaire spécifique de la prostate) est souvent exprimé par le CAK. C'est pourquoi, le PET-CT au <sup>68</sup>Ga-PSMA pourrait représenter un nouvel outil diagnostique et ouvre la voie à la RT métabolique avec le <sup>177</sup>Lu-PSMA mais les données sont encore préliminaires dans les CGS.<sup>15</sup>

### Fusion MYB

Le CAK est associé à une translocation génétique spécifique: la fusion *MYB/NFIB* associée à une perte d'éléments régulateurs négatifs et à une surexpression de *MYB*. Des thérapies ciblant *MYB* sont en cours de développement.

## CONCLUSION

La stratégie de prise en charge des CGS se discute en colloque multidisciplinaire spécialisé. Le choix du traitement des CGS récidivants/métastatiques est individualisé en fonction de l'état général du patient, des symptômes, de la cinétique d'évolution et de la biologie du CGS. Dans ce contexte, des analyses complémentaires IHC et moléculaires sont indispensables afin d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles.

Conflit d'intérêts: Dr Mederos a participé à des comités consultatifs pour Pharma Mar, Merck-Serono et AstraZeneca. Dr Szturz a participé à des comités consultatifs pour Merck-Serono, Servier et Merck Sharp&Dohme dans les 3 dernières années. Dr Jankovic a donné une conférence pour Takeda. Dr Cristina a participé à des comités consultatifs et donné des conférences pour Merck Sharp&Dohme, Merck-Serono, Eisai, Eli Lilly et Servier. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

#### ORCID ID:

J. Jankovic: <https://orcid.org/0000-0001-9807-4574>

V. Cristina: <https://orcid.org/0000-0001-8912-1527>

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- La prise en charge des cancers des glandes salivaires doit être définie en colloque multidisciplinaire spécialisé dans le traitement de ces pathologies rares.
- L'efficacité de la chimiothérapie est variable selon le sous-type histologique mais habituellement faible dans les cancers des glandes salivaires.
- La réalisation d'analyses complémentaires immunohistochimiques (récepteurs aux androgènes, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2)) et moléculaires (panel NGS, séquençage à haut débit) est indispensable pour identifier des cibles thérapeutiques potentielles.
- Les thérapies ciblées les plus étudiées dans les carcinomes des canaux salivaires sont les traitements anti-HER2 et antiandrogéniques.

1 Skálová A, Hyrcza MD, Leivo I. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands. *Head Neck Pathol.* 2022 Mar;16(1):40-53. DOI: 10.1007/s12105-022-01420-1.

2 \*\*van Herpen C, Vander Poorten V, Skalova A, et al. Salivary gland cancer: ESMO-European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open.* 2022 Dec;7(6):100602. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100602.

3 Nakano K, Sato Y, Sasaki T, et al. Combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel for advanced/metastatic

salivary gland carcinoma patients: differences in responses by different pathological diagnoses. *Acta Otolaryngol.* 2016 Sep;136(9):948-51. DOI: 10.3109/00016489.2016.1170876.

4 Takahashi H, Tada Y, Saotome T, et al. Phase II Trial of Trastuzumab and Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Salivary Duct Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2019 Jan 10;37(2):125-34. DOI: 10.1200/jco.18.00545.

5 Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary

gland carcinoma. *Ann Oncol.* 2018 Apr 1;29(4):979-84. DOI: 10.1093/annonc/mdx771.

6 Locati LD, Cavalieri S, Bergamini C, et al. Abiraterone Acetate in Patients With Castration-Resistant, Androgen Receptor-Expressing Salivary Gland Cancer: A Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 20;39(36):4061-8. DOI: 10.1200/jco.21.00468.

7 Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):731-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1714448.

8 Le X, Baik C, Bauman J, et al. Larotrectinib Treatment for Patients With

TRK Fusion-Positive Salivary Gland Cancers. *Oncologist.* 2022 May 10;oyac080. DOI: 10.1093/oncolo/oyac080.

9 Cohen RB, Delord JP, Doi T, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Salivary Gland Carcinoma: Findings of the Phase 1b KEYNOTE-028 Study. *Am J Clin Oncol.* 2018 Nov;41(11):1083-8. DOI: 10.1097/jco.000000000000429.

10 Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2

KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):1353-65. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.

11 Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L, et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2019 Jun 20;37(18):1529-37. DOI: 10.1200/jco.2018.01859.

12 Kang EJ, Ahn MJ, Ock CY, et al. Randomized Phase II Study of Axitinib

versus Observation in Patients with Recurred or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2021

Oct 1;27(19):5272-9. DOI:

10.1158/1078-0432.Ccr-21-1061.

13 Mahmood U, Bang A, Chen YH, et al. A Randomized Phase 2 Study of Pembrolizumab With or Without Radiation in Patients With Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021

Jan 1;109(1):134-44. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.018.

14 Ferrarotto R, Mitani Y, Diao L, et al. Activating NOTCH1 Mutations Define a Distinct Subgroup of Patients With Adenoid Cystic Carcinoma Who Have Poor Prognosis, Propensity to Bone and Liver Metastasis, and Potential Responsiveness to Notch1 Inhibitors. *J Clin Oncol.* 2017 Jan 20;35(3):352-60. DOI: 10.1200/jco.2016.67.5264.

15 Wang G, Zhou M, Zang J, et al. A pilot study of <sup>68</sup>Ga-PSMA-617 PET/CT imaging and <sup>177</sup>Lu-EB-PSMA-617 radioligand therapy in patients with adenoid cystic carcinoma. *EJNMMI Res.* 2022 Aug 19;12(1):52. DOI: 10.1186/s13550-022-00922-x.

\*\* à lire absolutement