

# Rola uzupełniającej radioterapii w nowotworach ślinianek

Izabela Kordzińska-Cisek<sup>1,2</sup> (ABDEF), Ludmiła Grzybowska-Szatkowska<sup>1,2</sup> (AF)

<sup>1</sup> Oddział Onkologii Klinicznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli w Lublinie

<sup>2</sup> Zakład Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**WKŁAD AUTORÓW:** (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

## STRESZCZENIE

Nowotwory dużych gruczołów ślinowych są bardzo zróżnicowaną pod względem histopatologicznym grupą nowotworów. Wyróżniamy 24 typy histopatologiczne wśród których najczęstszymi są rak śluzowo-naskórkowy i gruczołowo torbielowaty. Podstawą leczenia radykalnego jest chirurgiczne usunięcie ślinianki uzupełnione u części chorych radioterapią lub radiochemioterapią. Brak jest dużych randomizowanych badań prospektywnych mogących wykazać korzyści (zakresie przeżycia całkowitego lub kontroli miejscowej w poszczególnych typach histopatologicznych). Badania wskazują iż nowotwory ślinianek generalnie są promieniooporne. Mimo tego, w przypadku nieradykalnego marginesu resekcji oraz dużego zaawansowania choroby w większości typów histopatologicznych stosuje się uzupełniającą radioterapię. Badania nie potwierdzają jednak wpływu leczenia uzupełniającego na LC i OS w raku śluzowo-naskórkowym. Natomiast w raku gruczołowo-torbielowatym i raku gruczołowym radioterapia zwiększa kontrolę miejscową i wydłuża przeżycie całkowite. W raku zrazikowym i złośliwym guzie mieszanym zysk z radioterapii nie jest oczywisty. Napromienianie w tych nowotworach może poprawiać kontrolę miejscową i wydłużać przeżycie w przypadkach bardziej zaawansowanych. Radioterapia oraz radiochemioterapia powinny być stosowane w raku płaskonabłonkowym ślinianek, podobnie jak w przypadku innych nowotworów regionu głowy i szyi. W pozostałych typach histologicznych, ze względu na rzadkość występowania niewiele jest danych na temat korzyści z zastosowania napromieniania. Jedynie w gruczolaku podstawnomórkowym wykazano iż uzupełniające napromienianie wydłuża przeżycie w przypadkach bardziej zaawansowanych.

**Słowa kluczowe:** nowotwory ślinianek, radioterapia ślinianek, leczenie uzupełniające

**Adres do korespondencji:** Izabela Kordzińska-Cisek  
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli  
w Lublinie, 1 Oddział Radioterapii  
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin  
izabela851@vp.pl

**Liczba słów:** 2830 **Tabele:** 0 **Ryciny:** 0 **Piśmiennictwo:** 43

**Received:** 03.04.2017

**Accepted:** 28.04.2017

**Published:** 30.06.2017

## WSTĘP

Rak dużych gruczołów ślinowych jest rzadkim nowotworem stanowiącym 2-6,5% nowotworów regionu głowy i szyi [1]. Blisko 80% nowotworów ślinianek dotyczy ślinianki przyusznej, 15% podżuchwowej, a 5% podjęzykowej [2]. 25% nowotworów ślinianek to nowotwory złośliwe, wśród których wyróżniamy 24 podtypy histologiczne. Najczęstszym z nich jest rak śluzowo-naskórkowy (*mucoepidermoid carcinoma*), stanowiący 34% wszystkich podtypów histologicznych nowotworów dużych gruczołów ślinowych i blisko połowę nowotworów ślinianek przyusznych. Rak gruczołowo-torbielowaty (*adenoid cystic carcinoma*) stanowi 22% nowotworów ślinianek i jest najczęstszym nowotworem złośliwym ślinianki podżuchwowej. Kolejne pod względem częstości występowania to: gruczolakorak (*adenocarcinoma*) – 18%, postać złośliwa gruczolaka wielopostaciowego (*malignant mixed tumor*) – 13%, rak zrazikowy (*acinic cell carcinoma*) – 7% i rak płaskonabłonkowy (*carcinoma planoepitheliale*) – 4%. Inne, rzadsze podtypy histopatologiczne stanowią łącznie poniżej 3% nowotworów ślinianek [3].

Postępowanie radykalne w nowotworach dużych gruczołów ślinowych opiera się na, adekwatnym do zaawansowania choroby i rozpoznania histopatologicznego, leczeniu operacyjnym [4]. Badania wskazują, iż najważniejszymi czynnikami, odpowiedzialnymi za kontrolę miejscową po leczeniu nowotworów ślinianek są: stopień zaawansowania klinicznego, obecność naciekania kości, margines resekcji oraz zastosowanie leczenia uzupełniającego [5]. Wiadomo także, że stopień złośliwości histologicznej, a nie podtyp histopatologiczny determinują rokowanie u chorych na nowotwory ślinianek [6]. Nie jest natomiast jasne, czy pacjenci z różnymi podtypami histopatologicznymi odnoszą korzyść z leczenia uzupełniającego

– radio- lub radiochemioterapii. Wskazania NCCN do leczenia uzupełniającego nie uwzględniają typu histopatologicznego, jako czynnika, który powinien determinować postępowanie u tych chorych. Wynika to z braku dużych, prospektywnych, randomizowanych badań wykazujących wpływ leczenia uzupełniającego na nawroty miejscowe i przeżycie całkowite. Wynika to z rzadkości nowotworu i dużego zróżnicowania histopatologicznego. W poniższym artykule przedstawiono przegląd doniesień z ostatnich lat, z uwzględnieniem typów histopatologicznych, u chorych, u których stosowano leczenie uzupełniające z powodu zaawansowanego raka ślinianki.

## WPŁYW RADIOTERAPII NA NOWOTWORY ŚLINIANEK

Generalnie uważa się, iż nowotwory ślinianek należą do nowotworów promienioopornych. Oznacza to, że konwencjonalne promieniowanie fotonowe ma niewielki wpływ na kontrolę miejscową w tych nowotworach. Badania wskazują, iż promieniowanie o wyższym LET (Linear Energy Transfer-Liniowy Współczynnik Przenoszenia Energii) jak np. promieniowanie neutronowe jest bardziej skuteczne w zachowaniu kontroli miejscowej w nowotworach ślinianek. Wiąże się to z 2,5 razy wyższą względną skutecznością biologiczną promieniowania neutronowego, mniejszym wpływem współczynnika wzmoczenia tlenowego oraz wyższą efektywnością promieniowania neutronowego z powodu dłuższego cyklu komórkowego w przypadku większości typów histopatologicznych nowotworów ślinianek [7]. Niektórzy autorzy postulują, że w przypadku makroskopowej nieradykalności operacji lub w przypadkach nieoperacyjnych leczeniem z wyboru jest radioterapia neutronowa lub radioterapia z zastosowaniem jonów węgla [8]. Z powodu braku powszechnej dostępności do wyżej wymienionych rodzajów promieniowania, promieniowanie fotonowe nadal pozostaje terapią z wyboru w przypadku konieczności zastosowania radioterapii uzupełniającej.

W wielu badaniach wykazano korzyść z zastosowania uzupełniającej radioterapii w zakresie kontroli miejscowej. W badaniu Terhaarda i wsp. [9], obejmującym 498 pacjentów z różnymi nowotworami ślinianek, u 112 zastosowano wyłącznie leczenie chirurgiczne, a u 398 – uzupełniającą radioterapię, wykazano poprawę 5- i 10-letniej kontroli miejscowej po zastosowaniu radioterapii (94% vs. 84% i 91% vs. 76%

$p = 0.0005$ ). Zysk ten był szczególnie widoczny u chorych z zaawansowaniem T3-4 (84% vs. 18%,  $p < 0.001$ ), wąskim marginesem resekcji (95% vs. 55%,  $p = 0.003$ ), dodatkowym marginesem resekcji (82% vs. 44%,  $p < 0.001$ ), naciekaniem kości (86% vs. 54%,  $p = 0.04$ ), naciekaniem okołonerwowym (88% vs. 60%,  $p = 0.01$ ) oraz przerzutami w węzłach chłonnych (86% vs. 62%,  $p = 0.03$ ). Niektóre analizy wskazują na także poprawę przeżycia całkowitego po zastosowaniu radioterapii [10]. W badaniu Zeidana i wsp. [10] na podstawie analizy bazy SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results – Nadzoru, Epidemiologii i Wyników Końcowych*), obejmującej 2222 pacjentów z różnymi typami histologicznymi wykazano, iż uzupełniająca radioterapia pozwoliła na poprawę przeżycia o 24%. Brak jednak w powyższych badaniach danych pozwalających na określenie wpływu radioterapii w poszczególnych typach histologicznych.

## RAK ŚLUZOWO-NASKÓRKOWY

Wśród chorych na raka śluzowo-naskórkowego tradycyjnie wyróżnia się dwa typy: niskiego i wysokiego ryzyka [11]. Rak śluzowo-naskórkowy niskiego ryzyka, w przeciwieństwie do raka wysokiego ryzyka, jest zwykle wykrywany w niższym stopniu zaawansowania, jest mniej agresywny i częściej dotyczy małych gruczołów ślinowych. Mimo tych różnic stopień zaawansowania nie determinuje rokowania u pacjentów, gdyż zdolność do rozsiewu tego nowotworu drogą krwiopochodną jest niska [12]. W badaniu Plambecka i wsp. przerzuty odległe stwierdzono tylko w 1/55 przypadków tego nowotworu [13]. Generalnie jest to jeden z najlepiej rokujących nowotworów ślinianek [10].

Z tego względu radioterapia jest w tym nowotworze rzadko stosowana, a wskazania do niej są niejasne. Hosokawa i wsp. [11] na podstawie analizy 61 pacjentów, leczonych wyłącznie chirurgicznie oraz z zastosowaniem chirurgii i radioterapii nie wykazali istotnych statystycznie różnic w zakresie kontroli miejscowej. Odsetek kontroli miejscowej w obu grupach, po 5 latach wyniósł 88%, a po 10 latach 79%. Jednak w grupie poddanej uzupełniającej radioterapii więcej chorych było zoperowanych nieradykalnie. Badacze wnioskują, iż zastosowanie uzupełniającej radioterapii w dawce  $\geq 55$  Gy u chorych leczonych nieradykalnie, pozwala uzyskać podobny odsetek kontroli miejscowej jak u pacjentów zoperowanych radykalnie. Po-

dobnie starsze badanie Tran i wsp. [15] wskazuje, iż u pacjentów z ujemnym marginesem resekcji brak jest korzyści z zastosowania uzupełniającej radioterapii. Badacze postulują, że powinna ona być stosowana wyłącznie w przypadkach dodatniego marginesu resekcji.

Większość badań, dotyczących pacjentów z rakiem śluzowo-naskórkowym obejmuje zbyt małe grupy pacjentów, by wykazać korzyść z zastosowania radioterapii. Ze względu na małą ilość chorych pacjenci poddani wyłącznej operacji oraz pacjenci napromieniani uzupełniająco różnią się pod względem czynników ryzyka nawrotu oraz rokowania. W badaniu Chen w wsp.[16] 61 pacjentów z rakiem przyuszniczy poddano parateidektomii z następową uzupełniającą radioterapią w dawce średniej 60 Gy (50-70Gy). Była to grupa bardzo zróżnicowana pod względem stopnia zaawansowania klinicznego (pacjenci w stopniu T1,2 i 3 stanowili po 23%, a z T4 31% ogółu) oraz czynników ryzyka nawrotu ( dodatni lub wąski margines 15%, naciekanie okołonerwowe 54%, naciekanie kości 10%, cecha N+ 16% i wysoki stopień złośliwości 40%). 5-letnia kontrola miejscowa w całej grupie wyniosła 84%, przy czym w grupie T1-3 88%, a T4 – 64% (p=0,09). Także stopień złośliwości histologicznej determinował kontrolę miejscową. 5-letnią LC (*Local Control* – kontrola miejscowa) wyniósł u chorych w stopniu G1, G2 i G3 odpowiednio 85%, 84% i 79% (p=0,001).

Niektóre badania wskazują na gorsze rokowanie wśród chorych poddanych uzupełniającej radioterapii, jednak wynika to z wyjściowo gorszego rokowania pacjentów napromienianych uzupełniająco. W badaniu Ozawa i wsp. [17] 5-letni OS (*Overall Survival* – Całkowity Czas Przeżycia) wyniósł wśród chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie- 82,9%, a u chorych napromienianych uzupełniająco 55,6%. Uzupełniającą radioterapię stosowano jednak częściej u chorych z naciekiem kości lub tętnicy twarzowej, u których zachowanie radykalności zabiegu było wątpliwe. Podobnie w badaniu Rapidis i wsp.[18] przeanalizowano 18 chorych z rakiem śluzowo-naskórkowym, wśród których uzupełniającą radioterapię zastosowano u 11 chorych. Ze względu na małą grupę chorych nie przeprowadzono analizy OS i DFS (*Disease Free Survival*- Przeżycie wolne od choroby) pomiędzy pacjentami leczonymi wyłącznie chirurgicznie, a napromienianymi uzupełniająco. 5-letni OS i 5-letni DFS w całej grupie wyniosło po 85%. W grupie napromienianej było więcej pacjentów z stopniem G3 (4/11 vs. 0/7), cechą

N+ (5/11 vs 0/7) oraz większą średnią średnicą guza ( 4,5cm zakres 0,7-10cm vs 2,6 cm zakres 1,5-5cm).

Analiza powyższych doniesień wskazuje, iż u pacjentów w wyższym stopniu zaawansowania szczególnie zoperowanych nieradykalnie częściej stosuje się uzupełniającą radioterapię. Nie wykazano jednak w badaniach randomizowanych wpływu radioterapii w tej grupie na OS i LC.

## RAK GRUCZOŁOWO-TORBIELOWATY

Rak gruczołowo-torbielowaty jest nowotworem rokowującym gorzej niż rak śluzowo naskórkowy oraz cechując się dużą częstością naciekania drogą okołonerwową [10]. W przypadku nacieku poza torebkę gruczołu radykalność resekcji jest wątpliwa i konieczne staje się zastosowanie leczenia uzupełniającego. Badania wskazują na dość dobre rokowanie u chorych z rakiem gruczołowo-torbielowatym, poddanych uzupełniającej radioterapii. W nowym badaniu grupy DAHANCA (*The Danish Head and Neck Cancer Group* – Duńska Grupa Nowotworów Głowy i Szyi), obejmujące 201 pacjentów z rakiem gruczołowo-torbielowatym, z pośród których uzupełniającą radioterapię stosowano u 75% chorych, wskazuje na poprawę kontroli miejscowej po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii, jednak bez wpływu na przeżycie całkowite. 10-letni DFS i 10-letnia kontrola miejscowa wyniosły odpowiednio w całej grupie 75% i 70% [19].

W wielu badaniach stwierdzono wpływ szeregu czynników na zwiększenie ryzyka nawrotu miejscowego z rakiem gruczołowo-torbielowatym. W uprzednio cytowanym badaniu DAHANCA zarówno stopień zaawansowania choroby jak i margines resekcji wpływał istotnie statystycznie na przeżycie całkowite i kontrolę miejscową. W badaniu Gardena i wsp. [20] gdzie analizie poddano 198 chorych, a 70% z nich było z wąskim lub dodatnim marginesem resekcji i u 69 % występowało naciekanie okołonerwowe, nawroty miejscowe wystąpiły tylko u 12 % chorych, z czego 18% wśród pacjentów z dodatnim marginesem, 9% z wąskim, a 5% z ujemnym marginesem resekcji. Podobnie nawroty miejscowe wystąpiły u 18% chorych z naciekiem okołonerwowym oraz u 9% bez naciekania. 5-,10- i 15- letnia kontrola miejscowa wyniosła odpowiednio 95, 86 i 75%. W badaniu tym wykazano zależność występowania nawrotów miejscowych od zastosowanej dawki radioterapii. U pacjentów z dodatnim

marginesem, napromienionych dawką > 56 Gy nawroty wystąpiły u 12%, a poniżej 56Gy u 60% chorych. W badaniu Chen i wsp., [21] które objęło 140 chorych napromienianych uzupełniająco w średniej dawce 64Gy (54-71Gy), predyktorami nawrotu miejscowego były: naciekanie okołonerwowe oraz stopień T4. Uzupełniająca radioterapia istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko nawrotu ( $p=0,007$ ), przy czym istotny wpływ na redukcję nawrotów wykazano dla dawki 60Gy ( $p=0,0004$ ). Podobne wnioski płyną z badania Mendenhall i wsp. [22]. Uzupełniająca radioterapia w przypadku raka gruczołowo-torbielowatego powinna być stosowana w wyższych stopniach zaawansowania T3-T4, N1.

Nowsze badanie Al-Mamgani i wsp. [23] wskazuje, iż leczenie chirurgiczne uzupełnione radioterapią w raku gruczołowo-torbielowatym pozwala na bardzo dobre wyniki leczenia przy niskiej toksyczności. 5 oraz 8 letnia kontrola miejscowa wyniosła 88%, a tylko u 9% chorych stwierdzono powikłania w stopniu 2 lub wyższym. W badaniu tym, wykazano iż, stopień zaawansowania T, zajęcie węzłów chłonnych, stopień złośliwości oraz naciekanie okołonerwowe korelowały ze zwiększonym ryzykiem nawrotu. Badacze wskazują ponadto na konieczność elektywnego napromieniania niezajętych węzłów chłonnych w przypadku stopnia T3 lub T4.

## RAK GRUCZOŁOWY

Rak gruczołowy nie określony (*non otherwise specified*), zwany potocznie rakiem gruczołowym stanowi ok 18% nowotworów ślinianek. Rokowanie w tym nowotworze jest zależne od stopnia złośliwości. 15-letnie przeżycie wynosi dla niskiego, pośredniego i wysokiego stopnia złośliwości odpowiednio 54, 31 i 3% [24]. Mimo stosunkowo częstego występowania mało jest danych wskazujących na korzyść z zastosowania radioterapii.

W badaniu Denga i wsp. [25] uzupełniająca radioterapię stosowano u 18 na 28 pacjentów (64,3%). Wskazania do zastosowania radioterapii były podobne jak w innych typach histopatologicznych. 5 pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych napromieniano do dawki 50-55Gy, a 4 pacjentów z dodatnim marginesem resekcji do dawki 60Gy, napromieniono też 3 pacjentów z przerzutami odległymi do dawki 50-60Gy. Ze względu na małą i niejednorodną grupę chorych brak jest danych odnośnie wpływu radioterapii na przeżycie. W ostatnio opu-

blikowanym dużym badaniu Zhana i wsp. [26], obejmującym 3155 pacjentów, pooperacyjną radioterapię zastosowano u 43% chorych, samodzielnie chirurgię u 26%, a uzupełniająco radiochemioterapię u 10%. 5-letnie przeżycie różniło się istotnie, w grupie leczonej wyłącznie chirurgicznie wyniosło 41%, a w grupie napromienianej uzupełniająco 51% ( $p<0,001$ ).

## ZŁOŚLIWY GUZ MIESZANY

Do tej grupy nowotworów zalicza się dwa typy histopatologiczne: *carcinoma ex pleomorphic adenoma* (rak w gruczolaku wielopostaciowym), stanowiący ok 12% nowotworów ślinianek oraz *carcinosarcoma* (mięsakoraka), który jest bardzo rzadkim nowotworem, stanowiącym poniżej 1% wszystkich nowotworów ślinianek [27,28]. Choć doniesienia na temat radioterapii w tym typie histopatologicznym opierają się na małych grupach chorych, agresywny przebieg naturalny tego nowotworu wskazuje na konieczność leczenia uzupełniającego [29]. W badaniu Chena i wsp. [30], uzupełniająca radioterapię do średniej dawki 60Gy (45-71Gy), zastosowano u 40 pacjentów z pośród 63 włączonych do analizy (63%). Mimo tego, iż w grupie napromienianej było więcej pacjentów z dodatnim marginesem resekcji, naciekaniem okołonerwowym, zajęciem nerwów czaszkowych i cechą N+, 5-letnia kontrola miejscowa wśród tych chorych wyniosła 75%, w przeciwieństwie do 49%, u chorych wyłącznie operowanych ( $p=0,005$ ). Przeżycie całkowite było istotnie wyższe u chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych. Podobne wnioski płyną z badania Olsena i Lewisa [29]. W badaniu tym nie wykazano wpływu radioterapii na przeżycie całkowite, ale u chorych napromienianych istotnie statystycznie rzadziej występowały nawroty miejscowe ( $p=0,0248$ ). Z przeprowadzonych badań wynika, że zastosowanie radioterapii pooperacyjnej szczególnie u pacjentów z zaawansowanym nowotworem czy z występującymi czynnikami ryzyka nawrotu choroby wpływa na wydłużenie czasu wolnego od choroby i może wpływać na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia [29,30].

## RAK ZRAZIKOWY

Rak zrazikowy gruczołów ślinowych jest rzadkim, wolno rosnącym i stosunkowo mało agresywnym nowotworem ślinianek, w którym przerzuty węzłowe oraz odległe występują rzadko. Tradycyjnie uzupełniająca radioterapia jest

rekomentowana w guzach nawrotowych, nisko zróżnicowanych, usuniętych nieradykalnie lub w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych [31]. Także obecnie niektórzy autorzy rekomendują zastosowanie radioterapii w przypadkach źle rokujących (dodatni margines resekcji, T3-4, wysoki stopień złośliwości, cecha N+, nacieki okołonerwowy) [32,33].

Niektóre badania wskazują na brak korzyści z zastosowania uzupełniającej radioterapii. Analiza bazy SEER, obejmująca 2061 pacjentów wskazuje, iż radioterapia nie poprawia rokowania, a odsetek 20-letniego przeżycia, specyficznego dla nowotworu wynosi dla wyłącznego leczenia chirurgicznego 92,4%, a dla leczenia chirurgicznego, uzupełnionego radioterapią – 71,9%. Gorsze przeżycie u chorych napromieniowanych uzupełniająco wynika jednak z kwalifikacji do uzupełniającej radioterapii chorych bardziej zaawansowanych i gorzej rokujących niż z toksyczności radioterapii [34]. W badaniu Andreoli i wsp. [35] wśród 969 pacjentów w różnych stopniach zaawansowania wyłączne leczenie chirurgiczne stosowano u 562 chorych (58%), a chirurgię z uzupełniającą radioterapią u pozostałych chorych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym ze stopni zaawansowania choroby, ani w stopniach złośliwości G2-3. W stopniu złośliwości G1 wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie przeżycia całkowitego na korzyść wyłącznego leczenia operacyjnego ( $p=0,02$ ). Wadą tego badania były duże różnice w ilości pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania i złośliwości histopatologicznej na niekorzyść leczenia uzupełniającego. Mimo tego autorzy tego badania postulują brak korzyści z uzupełniającej radioterapii, szczególnie w niskich stopniach zaawansowania i złośliwości histologicznej.

## RAK PŁASKONABŁONKOWY

Rak płaskonabłonkowy jest rzadkim i wysoce agresywnym nowotworem dużych gruczołów ślinowych. Badania Bhattacharyya i Frieda [36] wskazują, iż jest to najgorzej rokujący typ histopatologiczny wśród nowotworów ślinianek, w którym 5-letnie przeżycie sięga zaledwie 46,1%. Dla porównania 5-letnie przeżycie w raku śluzowo-naskórkowym wyniosło 81,5% [36]. Ze względu na rzadkość występowania wskazania do leczenia uzupełniającego opierają się na ekstrapolacji schematów leczenia innych nowotworów regionu głowy i szyi, w których dominuje rak płaskonabłonkowy. Wang i wsp.

[37] przeanalizowali 34 chorych z rakiem płaskonabłonkowym ślinianki, wśród których u 16 chorych zastosowano wyłącznie leczenie chirurgiczne, a u 16 leczenie chirurgiczne skojarzone z radioterapią. 5-letni odsetek przeżycia specyficznego dla nowotworu wyniósł w grupie chorych wyłącznie operowanych 48,9%, a w grupie chorych z radioterapią 48,2%. Odsetek 5-letniego czasu wolnego od nawrotu wyniósł 25% wśród chorych bez radioterapii i 31,2% u chorych z radioterapią. Różnice te nie były istotne statystycznie ( $p = 0.724$  dla DSS i  $p = 0.269$  dla DFS). Podobny brak różnic w kontroli miejscowej raportowali Khurana i wsp. [38]. W badaniu obejmującym 75 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym ślinianek, w większości przerzutowym z raka skóry regionu głowy i szyi nie wykazano poprawy kontroli miejscowej po zastosowaniu radioterapii. Należy jednak zwrócić uwagę, że w obu tych badaniach pacjenci, poddani uzupełniającej radioterapii rokowali wyjściowo gorzej. Wang i wsp. [37] wskazują na większy odsetek chorych z dodatnim marginesem, w bardziej zaawansowanym stadium, z naciekami torebki gruczołu oraz zajęciem nerwu twarzewego. Przyczyną większości niepowodzeń w grupie poddanej wyłącznie leczeniu chirurgicznemu była wznowa miejscowa, a w grupie, w której stosowano radioterapię – przerzuty odległe. Może to wskazywać na korzyść, w zakresie redukcji nawrotów miejscowych po zastosowaniu radioterapii. Badacze podkreślają także potencjalną rolę uzupełniającej chemioterapii, gdyż w przypadku chorych z przerzutami odległymi podanie cisplatyny z docetaksem pozwoliło u 2 z 4 pacjentów na wydłużenie przeżycia powyżej 1 roku [37].

## INNE RZADKIE TYPY HISTOPATOLOGICZNE

Rola radioterapii w innych typach histopatologicznych jest słabo poznana. Dostępne są pojedyncze doniesienia na ten temat, najczęściej w formie analizy retrospektywnej lub opisów przypadków. Jedno z większych badań Zhana i wsp. [39] dotyczyło 509 pacjentów z rozpoznaniem gruczolakoraka podstawnkomórkowego. Samodzielne leczenie chirurgiczne stosowano u 45% chorych, a chirurgię z uzupełniającą radioterapią u 39% chorych. W całej grupie nie stwierdzono różnic w zakresie przeżycia ( $p=0,336$ ). Jednak analiza Coxa u chorych w stopniu zaawansowania T3-4 wykazała, iż uzupełniająca radioterapia wydłuża przeżycie całkowite ( $p=0,032$ ).

Duża retrospektywna analiza, obejmująca 246 chorych dotyczyła także roli radioterapii w raku nabłonkowo-mioepitelialnym. 85 pacjentów (41%) otrzymało uzupełniającą radioterapię. Nie wykazano wpływu radioterapii w zakresie OS wśród tej grupy chorych [40]. Retrospektywna analiza 64 pacjentów z torbielakogruzołakiem ślinianek, wśród których u 16 zastosowano radioterapię nie wykazała wpływu napromieniania na przeżycie całkowite [41]. Niejasna pozostaje również rola radioterapii w raku przewodu ślinowego. Analiza Nakashima i wsp. [42], obejmująca zaledwie 26 chorych na ten nowotwór wykazała brak istotnych statystycznie różnic w zakresie 3-letniego OS w grupie bez i po zastosowaniu radioterapii (3-OS odpowiednio 64 i 33%  $p=0,29$ ) [45]. Pozostałe podtypy histopatologiczne są tak rzadkie, iż rola radioterapii może opierać się jedynie na analizach przypadków. Przykładem może być gruczolakorak polimorficzny o małej złośliwości. Na podstawie analizy opisów 36 przypadków można jedynie wnioskować, iż podstawą leczenia radykalnego jest leczenie operacyjne, rola radioterapii pozostaje niejasna. Jest to wolno rosnący nowotwór, a w przypadku negatywnego marginesu resekcji operacja wydaje

się być leczeniem wystarczającym (nie stwierdzono nawrotów miejscowych przy ujemnym marginesie resekcji) [43].

## WNIOSKI

Na podstawie analizy powyższych badań trudno określić standardy zastosowania radioterapii, gdyż w żadnym z podtypów histopatologicznych, nie przedstawiono badań prospektywnych z randomizacją. Radioterapia pooperacyjna powinna być stosowana szczególnie w przypadku zaawansowanych nowotworów takich jak rak gruczołowo-torbielowaty, gruczolakorak, guz wielopostaciowy mieszany, rak zrakowaty, płaskonabłonkowy i podstawniokomórkowy u których istnieją czynniki ryzyka nawrotu miejscowego. W pozostałych typach histopatologicznych nie ma wskazań do standardowego zastosowania radioterapii uzupełniającej. Z powodu badań prowadzonych na małych grupach pacjentów należy zastosować indywidualne podejście do leczenia pacjenta. W przypadku raka płaskonabłonkowego ślinianek należy rozważyć podobne postępowanie jak w innych nowotworach płaskonabłonkowych regionu głowy i szyi.

- Adams A, Warner K, Nör JE. Salivary gland cancer stem cells *Oral Oncol.* 2013;49(9):845-53.
- Bell D, Hanna EY. Salivary gland cancers: biology and molecular targets for therapy. *Curr Oncol Rep.* 2012; 14(2):166-174
- Ho K, Lin H, Ann DK. i wsp. An overview of the rare parotid gland cancer. *Head Neck Oncol.* 2011; 14(3):40
- Bell RB, Dierks EJ, Homer L. i wsp. Management and outcome of patients with malignant salivary gland tumors. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:917-928
- Terhaard CHJ, Lubsen H, Van der Tweel I. i wsp. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck* 2004;26:681-92 [discussion 692-693].
- Nance MA, Seethala RR, Wang Y. i wsp. Treatment and survival outcomes based on histologic grading in patients with head and neck mucoepidermoid carcinoma. *Cancer* 2008;113:2082-9.
- Cerda T, Suna XS, Vignot S. i wsp. A rationale for chemoradiation (vs radiotherapy) in salivary gland cancers? On behalf of the REFCOR (French rare head and neck cancer network) *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2014; 91:142-158
- Stannard C, Vernimmen F, Carrara H i wsp. Malignant salivary gland tumours: can fast neutron therapy results point the way to carbon ion therapy? *Radiother Oncol* 2013;109(2):262-8.
- Terhaard CHJ, Lubsen H, Rasch CRN. i wsp. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):103-11.
- Zeidan YH, Pekelis L, An Y. i wsp. Survival benefit for adjuvant radiation therapy in minor salivary gland cancers. *Oral Oncology*, 2015; 51: 438-445.
- Brandwein M.S, Ivanov K. i wsp. Mucoepidermoid carcinoma. A clinicopathological study of 80 patients with special reference to histological grading *Am. J. Pathol.* 2001;25: 835-845
- Kokemueller H, Brueggemann N, Swennen G. i wsp. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands—clinical review of 42 cases. *Oral Oncology* 2005;41(1): 3-10
- Plambeck K, Friedrich R.E, Schmelzle R. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin: classification, clinicopathological correlation, treatment results and long-term follow-up in 55 patients. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 1996;3:133-139
- Hosokawa Y, Shirato H, Kagei K. i wsp. Role of radiotherapy for mucoepidermoid carcinoma of salivary gland, *Oral Oncol.* 1999;35:105-111.
- Tran L, Sadeghi A, Hanson D i wsp. Major salivary gland tumors: treatment results and prognostic factors. *Laryngoscope* 1987;97:1139-44.
- Chen AM, Lau VH, Farwell DG. i wsp. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland treated by surgery and postoperative radiation therapy: clinicopathologic correlates of outcome. *Laryngoscope.* 2013 Dec;123(12):3049-55
- Ozawa H, Tomita T, Sakamoto K. i wsp. Mucoepidermoid Carcinoma of the Head and Neck: Clinical Analysis of 43 Patients. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(6):414-418
- Rapidis AD, Givalos N, Gakiopoulou H. i wsp. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. Review of the literature and clinicopathological analysis of 18 patients. *Oral Oncology* (2007) 43, 130- 136

19. Bjørndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH. i wsp. Salivary adenoid cystic carcinoma in Denmark 1990–2005: Outcome and independent prognostic factors including the benefit of radiotherapy. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) Oral Oncology, 2015; 51: 1138-1142
20. Garden AS, Weber RS, Morrison WH. i wsp. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Jun 15;32(3): 619-26.
21. Chen AM, Bucci MK, Weinberg V i wsp. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: prognostic features of recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(1):152-9.
22. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ. I wsp. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Head Neck. 2004;26(2): 154-62.
23. Al-Mamgani A, van Rooij P, Sewnaik A. i wsp. Adenoid cystic carcinoma of parotid gland treated with surgery and radiotherapy: Long-term outcomes, QoL assessment and review of the literature Oral Oncology 2012;48:278–283
24. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. i wsp. Adenocarcinoma of salivary origin. Clinicopathologic study of 204 patients. Am J Surg 1982; 144: 423-431
25. Deng R, Tang E, Yang X. i wsp. Salivary adenocarcinoma, not otherwise specified: a clinicopathological study of 28 cases 2012;113(5):655-60
26. Zhan KY, Huang AT, Khaja SF. i wsp. Predictors of survival in parotid adenocarcinoma not otherwise specified: A National Cancer Database study of 3155 patients. Head Neck. 2016 Aug;38(8):1208-12
27. Fowler MH, Fowler J, Ducatman B. i wsp. Malignant mixed tumors of the salivary gland: a study of loss of heterozygosity in tumor suppressor genes. Modern Pathology 2006; 19: 350–355
28. Gnepp DR. Malignant mixed tumors of the salivary glands: a review. Pathol Annu 1993; 28: 279-328
29. Olsen KD, Lewis JE. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: A clinicopathologic review. Head Neck 2001;23:705–712.
30. Chen AM, Garcia J, Bucci MK, i wsp. The role of postoperative radiation therapy in carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid glandInt. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2007; 67 (1): 138–143,
31. Al-Zaher N, Obeid A, Al-Salam S. i wsp. Acinic cell carcinoma of the salivary glands: a literature review Hematol Oncol Stem Cel Ther 2009; 2(1): 259-264
32. Durand N, Mourrain-Langlois E, Leclair F. i wsp. Synchronous bilateral acinic cell carcinoma of the parotid: when a tumor reveals another one. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2013;130:22–25
33. Sepúlveda I, Frelinghuysen M, Platin E. i wsp. Acinic Cell Carcinoma of the Parotid Gland: A Case Report and Review of the Literature. Case Reports in Oncology. 2015; 8(1):1-8.
34. Biron VL, Lentsch EJ, Gerry DR. i wsp. Factors influencing survival in acinic cell carcinoma: a retrospective survival analysis of 2061 patients. Head Neck. 2015 Jun;37(6):870-7
35. Andreoli MT, Andreoli SM, Shrime MG. i wsp. Radiotherapy in Parotid Acinic Cell Carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 May;138(5):463-6
36. Bhattacharyya N, Fried MP: Nodal metastasis in major salivary gland cancer: Predictive factors and effects on survival. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:904,
37. Wang L, Li H, Yang Z, Outcomes of Primary Squamous Cell Carcinoma of Major Salivary Glands Treated by Surgery With or Without Postoperative Radiotherapy J Oral Maxillofac Surg. 2015 Sep;73(9):1860-4.
38. Khurana VG, Mentis DH, O'Brien CJ. i wsp. Parotid and neck metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck Am J Surg. 1995 Nov;170(5): 446-50.
39. Zhan KY, Lentsch EJ. Basal Cell Adenocarcinoma of the Major Salivary Glands: A Population-Level Study of 509 Cases Laryngoscope 2016;126:1086–1090,
40. Vázquez A, Patel TD, D’Aguillo CM. i wsp. Epithelial-Myoepithelial Carcinoma of the Salivary Glands: An Analysis of 246 Cases. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Oct;153(4):569-74
41. Cai C-F, Sun J-Y, He Z-Y. i wsp. Clinicopathological characteristics, treatment, and survival outcomes of cystadenocarcinoma of the salivary gland: a population-based study. OncoTargets and therapy. 2016;9:6569-6572.
42. Nakashima T, Yasumatsu R, Toh S. i wsp. Is there a role of adjuvant treatment for salivary duct carcinoma? J Laryngol Otol. 2015 Mar;129 Suppl 2:S98-101
43. Uemaetomari I, Tabuchi K, Tobita T. i wsp. The importance of postoperative radiotherapy against polymorphous low-grade adenocarcinoma of the parotid gland: case report and review of the literature. Tohoku J Exp Med. 2007 Mar;211(3):297-302.