

Biologia i leczenie chorych na nowotwory gruczołów ślinowych

David J. Adelstein, MD, Shlomo A. Koyfman, MD, Adel K. El-Naggar, MD, PhD,
Ehab Y. Hanna, MD

Semin Radiat Oncol 2012, 22: 245-253.

Dr Adelstein,
Department of Solid Tumor
Oncology,
Cleveland Clinic Taussig Cancer
Institute,
Cleveland, OH,
Stany Zjednoczone.

Dr Koyfman,
Department of Radiation Oncology,
Cleveland Clinic Taussig Cancer
Institute,
Cleveland, OH,
Stany Zjednoczone.

Dr El-Naggar,
Department of Pathology
i Department
of Head and Neck Surgery,
University of Texas,
MD Anderson Cancer Center,
Houston, TX,
Stany Zjednoczone.

Dr Hanna,
Department of Head
and Neck Surgery,
University of Texas,
MD Anderson Cancer Center,
Houston, TX,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:
David J. Adelstein, MD,
Department of Solid Tumor
Oncology,
Cleveland Clinic Taussig Cancer
Institute,
Desk R-35,
9500 Euclid Ave, Cleveland,
OH 44195,
USA;
e-mail: adelstd@ccf.org

Raki gruczołów ślinowych to rzadko występujące nowotwory narządów głowy i szyi o bardzo różnych cechach patomorfologicznych, biologicznych i klinicznych. Standardowe postępowanie terapeutyczne polega na wykonaniu resekcji chirurgicznej, po której często jest stosowane napromienianie. Wyniki leczenia w dużej mierze zależą od budowy histologicznej nowotworu. U chorych na zaawansowane nowotwory działanie chemioterapii jest jedynie paliatywne, a jej skuteczność ograniczona, dlatego nie poświęcono jej wiele uwagi jako standardowej metodzie leczenia. Prowadzone ostatnio badania skupiają się na wyodrębnieniu charakterystycznych sygnatur molekularnych oraz zaburzeń genomu towarzyszących określonym podtypom histologicznym. Uzyskane dotychczas wyniki przemawiają za możliwością korzystnego wpływu leczenia o działaniu ukierunkowanym molekularnie. Trwają badania kliniczne mające na celu potwierdzenie słuszności tego poglądu.

Raki gruczołów ślinowych stanowią mniej niż 5% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów. Cechują się ogromną różnorodnością fenotypową, biologiczną i kliniczną. Autorzy przedstawiają najnowsze osiągnięcia w zrozumieniu biologii tych nowotworów i postępowaniu terapeutycznym.

Główne gruczoły ślinowe to ślinianki przyuszne, podżuchwowe i podjęzykowe. Około 70% nowotworów gruczołów ślinowych wywodzi się ze ślinianki przyusznej. Mniej niż połowa z nich to nowotwory złośliwe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory łagodne, w tym gruczolaki wielopostaciowe i guzy Warthina. W śliniankach podżuchwowych występuje do 10% nowotworów gruczołów ślinowych, z których około 50% to nowotwory złośliwe. Pierwotne nowotwory gruczołów podjęzykowych stanowią <1% wszystkich przypadków i nie będą w tym artykule omawiane. Pozostałe 20% nowotworów tej grupy rozwija się w mniejszych gruczołach ślinowych umiejscowionych w górnych odcinkach przewodu pokarmowego i układu oddechowego. Większość z nich to nowotwory złośliwe.¹

HISTOGENEZA I HISTOPATOLOGIA

Uważa się, że nowotwory ślinianek powstają z komórek progenitorowych występujących w różnych przewodach odpływowych gruczołów. W zależności od miejsca występowania ogniska pierwotnego wyróżnia się nowotwory ślinianek wywodzące się z głównych segmentów przewodów, ich końcowych odgałęzień oraz zrazików.² Nowotwory powstające w przewodach głównych są wyłącznie pochodzenia nabłonkowego i cechują się dużą złośliwością, natomiast nowotwory rozwijające się w przewodach końcowych składają się z komórek nabłonkowych i mięśniowych i mają mniej agresywny przebieg. Różnice biologiczne między tymi podtypami przypisuje się modulującej roli komórek nabłonkowo-mięśniowych.

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia 24 dobrze określone rodzaje nowotworów wyodrębnione na podstawie ich budowy komórkowej, organizacji przestrzennej i architektury.³ W tabeli 1 przedstawiono dystrybucję histologiczną opisaną przez Spiro na podstawie wyników analizy dużej grupy chorych leczonych w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.¹ Najczęściej rozpoznawano raka śluzowo-naskórkowego (mucoepidermoid carcinoma, MEC), raka gruczołowo-torbielowatego (adenoid cystic carcinoma, ACC) i raka gruczołowego, które stanowiły ponad 75% nowotworów. Niekiedy opisuje się wprawdzie pierwotne raki płaskonabłonkowe ślinianki przyusznej, jednak ich występowanie pozostaje przedmiotem dyskusji. Bardziej prawdopodobne wydaje się, że rak płaskonabłonkowy ślinianki przyusznej jest przerzutem raka płaskonabłonkowego skóry do śródprzysusniczego węzła chłonnoego, a nie pierwotnym nowotworem ślinianki. Jest to zjawisko ważne podczas wyznaczania objętości napromienianej.

Rak gruczołowo-torbielowaty

Rak gruczołowo-torbielowy rozwija się zarówno w dużych, jak i małych gruczołach ślinowych narządów głowy i szyi. Rzadziej spotykany jest w innych lokalizacjach, takich jak oskrzela, piersi, szyjka macicy i skóra. Opisano 3 powtarzalne wzorce morfologiczne: cewkowy, sitowaty (typu sera szwajcarskiego) oraz lity. Przebieg choroby jest różny i zależy od budowy histopatologicznej oraz lokalizacji nowotworu. Raki gruczołowo-torbielowe piersi, skóry i dróg oddechowych wydają się mniej agresywne niż nowotwory powstające w śliniankach, szyjce macicy i pochwie. Nowotwory o charakterze litym są bardziej agresywne od sitowatych lub cewkowych.⁴

Rak śluzowo-naskórkowy

Rak śluzowo-naskórkowy wywodzi się z segmentu przewodu głównego. Składa się z komórek podstawnych, pośrednich i zróżnicowanych występujących w różnych kombinacjach. Może też powstawać poza narządami głowy i szyi, np. w płucach, skórze, piersi, szyjce macicy i tarczycy. Stopień złośliwości nowotworu określa się na podstawie jego struktury architektonicznej oraz cech komórkowych i cytologicznych. Wyróżnia się raki o niskim stopniu złośliwości o budowie głównie torbielowej z ogniskowymi skupiskami komórek, raki o średnim stopniu złośliwości z ogniskami torbieli i gniazdami nowotworu litego bez cech anaplazji komórek, a także raki o wysokim stopniu złośliwości zbudowane z gniazd o charakterze guza litego z anaplazją komórkową i martwicą. Ocena histologiczna stopnia

TABELA 1

| Histopatologiczne podtypy raka gruczołów ślinowych ¹ | |
|---|-----------------------|
| Rozpoznanie | Częstość występowania |
| Rak śluzowo-naskórkowy | 34% |
| Rak gruczołowo-torbielowaty | 22% |
| Rak gruczołowy | 18% |
| Złośliwe nowotwory mieszane | 13% |
| Rak zrazikowokomórkowy | 7% |
| Inne | 6% |

złośliwości ma znaczenie rokownicze, choć w większości tych nowotworów poszczególne cechy nakładają się lub mieszają.⁵ Często jest to przyczyną arbitralnego ustalania stopnia złośliwości.

Rak gruczołowy/rak przewodów ślinowych

Uważa się, że rak gruczołowy/rak przewodów ślinowych mieści się w zakresie tej samej jednostki chorobowej. Składa się on wyłącznie z komórek nabłonkowych, a jego przebieg kliniczny jest bardziej agresywny. Oba fenotypy mogą powstawać *de novo* lub w wyniku transformacji nowotworowej występującego od dawna lub nawrotowego gruczolaka wielopostaciowego.⁶ Raki przewodów ślinowych wykazują podobne cechy patomorfologiczne do cech raków gruczołowych piersi oraz zmienność zależną od hormonów i czynników wzrostu. Raki gruczołowe ślinianek występują jednak głównie u męzczyzn w podeszłym wieku i są rozpoznawane w późniejszym stadium zaawansowania.

BIOLOGICZNE MARKERY MOLEKULARNE

Najnowsze badania skupiają się na wyodrębnieniu i określeniu charakterystyki profilów molekularnych oraz hormonalnych omawianych nowotworów z nadzieją, że doprowadzi to do opracowania leczenia o działaniu bardziej ukierunkowanym. Opisujemy stopień nadekspresji receptorów hormonalnych i czynników molekularnych, w tym receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR), HER2 i c-kit, jest różny w zależności od publikowanej serii przypadków, metody oznaczania oraz utkania histologicznego nowotworu, co przedstawiono w tabeli 2. W dalszej części artykułu autorzy omawiają kilka ważniejszych markerów.

TABELA 2

| Markery hormonalne i molekularne często występujących nowotworów ślinianek | | | | | |
|--|--------|--------|--------|------|----------|
| Podtyp histopatologiczny | EGFR | HER2 | C-kit | VEGF | Androgen |
| Nowotwór śluzowo-naskórkowy | 40% | 25-30% | Rzadko | 50% | Rzadko |
| Rak gruczołowy/rak przewodów ślinowych | 30-40% | 20-30% | Rzadko | 65% | 15-40% |
| Rak gruczołowo-torbielowy | 20% | Rzadko | 80-90% | 85% | Rzadko |

EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu, VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyń.

C-kit

Kit jest przezbłonowym receptorem powierzchniowym kodowanym przez gen *c-kit* związany z regulacją migracji komórek, ich różnicowaniem i proliferacją. Wśród wielu analizowanych markerów nadekspresję c-kit stwierdzono w 90% ACC. Nie zawsze jednak w ACC wykrywane są mutacje w *c-kit*.⁷ Chociaż nadal wydaje się, że gen ten mógłby być punktem uchwytu działania leków, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań oceniających jego biologiczną rolę w przypadku ACC. Niedawno zwrócono uwagę na większe znaczenie ograniczenia ekspresji c-kit w komórkach nabłonkowych niż w komórkach nabłonkowo-mięśniowych, co może być przydatne w doborze chorych do tego typu leczenia ukierunkowanego.⁸

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu

Opisywana częstość występowania nadekspresji EGFR w ACC jest zmienna i wynosi 0-37%.^{8,9} Chociaż w nowotworach litych wykazano mutacje aktywujące i amplifikacje tego genu oraz ich związek z odpowiedzią na leczenie, nie stwierdzono takich zmian w przypadku ACC.⁹ Wobec tego rola EGFR jako czynnika o znaczeniu terapeutycznym u chorych na ACC budzi wątpliwości. Nadekspresję EGFR opisywano jednak w raku gruczołowym ślinianki, a u niektórych chorych na ten nowotwór wykrywano również mutacje EGFR.¹⁰ Sugeruje to potencjalną przydatność leczenia ukierunkowanego przeciw EGFR w pewnej podgrupie chorych.

Her2

W przeciwieństwie do EGFR ekspresja HER2 w ACC zachodzi rzadko, a skuteczność leczenia ukierunkowanego przeciw Her2 jest u chorych na ten nowotwór raczej ograniczona. Podobnie jednak jak w rakach piersi, HER2 ulega nadekspresji w około 25% raków gruczołowych/raków przewodów ślinowych.¹⁰ Często

nadekspresja HER2 i EGFR uzasadnia prowadzenie badań klinicznych dotyczących leków o działaniu ukierunkowanym na te cele terapeutyczne.^{9,11} Fenotypowe cechy MEC i raka gruczołowego są podobne, a jedną z nich jest częsta ekspresja EGFR i HER2.

Szlak PI3K-AKT-cel rapamycyny u ssaków

Oś PI3K odgrywa kluczową rolę w procesie nowotworzenia. Zaburzenia regulacji tego szlaku są złożone i polegają na zmianach dotyczących AKT, PTEN, celu rapamycyny u ssaków oraz kilku innych związanych z nowotworem czynników wzrostu działających na wcześniejszych etapach, w tym EGFR, HER2, płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor, PDGF) i czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF).¹² Dostępność inhibitorów drobnocząsteczkowych dla określonych czynników tego szlaku czyni go atrakcyjnym celem terapeutycznym. Niedawno odkryto, że aktywacja szlaku celu rapamycyny u ssaków w myszy transgenicznym z polipowatością gruczołową (adenomatous polyposis coli, APC)/PTEN przyczyniało się do rozwoju raka zrazików gruczołu ślinowego, a podanie rapamycyny powodowało regresję nowotworu. Przemawia to za możliwością wykorzystania podobnej strategii w leczeniu chorych na nowotwory ślinianek.¹³

Receptor androgenowy

Opisywano znaczący odsetek nowotworów przewodów ślinowych z ekspresją receptora androgenowego, który mógłby być patologicznym markerem choroby. Podobnie jak podczas leczenia przeciwestrogenowego u chorych na raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, wykrycie receptorów androgenowych w raku przewodów ślinowych wskazuje na możliwe znaczenie leczenia przeciwandrogenowego. Opisano pojedynczy przypadek chorego, u którego takie postępowanie okazało się skuteczne.¹⁵

REARANŻACJE GENOMOWE

Wzajemne translokacje chromosomalne w nowotworach litych zdarzają się rzadko, stwierdzono je jednak w dwóch częściej występujących rakach gruczołów ślinowych. Z uwagi na kluczową rolę fuzji genów w ewolucji i biologii nowotworu podjęto prace mające na celu określenie ich wpływu u chorych na te nowotwory. Persson i wsp. opisali translokację swoistą dla nowotworu t(6;9) (q22-23; p23-24) u 6 chorych na ACC.¹⁶ Następstwem translokacji jest połączenie onkogeny *MYB* z genem czynnika transkrypcji *NFIB*, które umożliwia aktywację celów *MYB*, w tym genów związanych z apoptozą, kontrolą cyklu komórkowego i wzrostem komórek. Spostrzeżenie to pociąga za sobą następstwa diagnostyczne i terapeutyczne.¹⁷ Opisano również translokację t(11;19) i będącą jej wynikiem fuzję genów *CTRC/MAML2* w MEC ślinianki i innych narządów, co świadczy o znaczeniu opisanego zjawiska w rozwoju tych nowotworów.¹⁸ Nowotwory z takim genem fuzyjnym są na ogół mniej agresywne niż te, w których do fuzji nie doszło.¹⁹ Strategie terapeutyczne, dla których punktem uchwytu są zaburzenia szlaków transkrypcji w nowotworach, wydają się atrakcyjne. Czynniki transkrypcji i chimeryczne białka fuzyjne to trudne dostępne punkty uchwytu dla inhibitorów drobnocząsteczkowych ze względu na ich interakcje białko/białko i białko/DNA. Opisano również skuteczność oddziaływania na efekторы białek fuzyjnych położone w dalszej części szlaku przemian. Podejmowane w przyszłości wysiłki zmierzające do szerokiego sekwencjonowania tych nowotworów i integracji uzyskanych danych z innymi informacjami genetycznymi mogą się przyczynić do opracowania ważnych molekularnych celów terapeutycznych.

OCENA CHOREGO

Nowotwory ślinianki przyusznej ujawniają się zwykle w formie niebolesnego obrzęku. O miejscowym lub regionalnym naciekaniu świadczą takie objawy, jak niedowład lub porażenie nerwu twarzowego, ból, nieruchomość guza w stosunku do skóry lub struktur położonych głębiej oraz współistnienie powiększenia węzłów chłonnych szyi. Rozpoznanie nowotworu złośliwego ślinianki przyusznej powinno zostać ustalone przed wystąpieniem tego typu objawów. Ryzyko raka należy uwzględnić u wszystkich chorych z jakimkolwiek guzem przyusznicy. Ostateczne rozpoznanie wymaga zwykle oceny cytologicznej materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (fine needle aspiration biopsy, FNAB) lub badania histopatologicznego usuniętej ślinianki przyusznej.

Nowotwory ślinianki podżuchwowej występują stosunkowo rzadko i ujawniają się zwykle w formie niebolesnego ruchomego guzka w trójkącie podżuchwowym. Zajęcie skóry lub unieruchomienie guza w stosunku do żuchwy często świadczy o miejscowym naciekaniu nowotworu. Osłabienie czynności lub drętwienie języka po stronie guza przemawia za rozprzestrzenianiem się choroby odpowiednio wzdłuż nerwu podjęzykowego lub językowego. Objawem zajęcia osłonek nerwowych jest również osłabienie czynności brzeżnej gałęzi żuchwowej nerwu twarzowego.

Guzy rozwijające się w mniejszych gruczołach ślinowych na ogół mają charakter złośliwy. Obraz kliniczny zależy od umiejscowienia, którym najczęściej jest podniebienie, przestrzeń okołogardłowa i gruczoł łzowy.

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa jest powszechnie uznaną, dokładną metodą diagnostyczną w guzach ślinianek.²⁰ W wielu badaniach opisano wyjątkowo dużą czułość, swoistość i wartość przepowiadającą FNAB. Dokładność diagnostyczna jest na ogół większa w odniesieniu do nowotworów łagodnych niż zmian złośliwych. Dokładność FNAB zależy jednak w dużym stopniu od doświadczenia cytopatologa oraz liczby chorych na nowotwory ślinianek ocenianych w danym ośrodku. Najczęstszą przyczyną błędów diagnostycznych FNAB jest pobranie niewystarczającej ilości materiału do badania. Wykonywanie FNAB pod kontrolą ultrasonografii może pomóc we właściwym pobraniu materiału.

Badania obrazowe

Nowotwory ślinianek z cechami klinicznymi przemawiającymi za ich złośliwym charakterem, guzy wywodzące się z głębokiego płata gruczołu przyusznego lub przestrzeni okołogardłowej oraz nowotwory ślinianki podżuchwowej i mniejszych gruczołów ślinowych wymagają oceny za pomocą badań o wysokiej rozdzielczości. Celem tych badań jest dokładne określenie granic i rozmiarów zmiany, jej położenia w stosunku do głównych pni nerwowych i naczyniowych, naciekania wzdłuż osłonek nerwów, naciekania podstawy czaszki oraz ekspansji śródczaszkowej. U chorych obciążonych dużym ryzykiem wyniki badań obrazowych powinny również umożliwić dokładne ustalenie regionalnego stopnia zaawansowania nowotworu w zakresie węzłów chłonnych oraz rozpoznanie przerzutów odległych.

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MR) pozwala lepiej niż tomografia komputerowa (TK) uwidocznić wewnętrzną architekturę guzów gruczołów ślinowych w wielu płaszczyznach oraz określić granicę między nowotworem a prawidłową tkanką ślinianki.

W przeciwieństwie do wyraźnie odgraniczonych zmian łagodnych granice nowotworów złośliwych bywają zartarte. Szczególnie przydatne jest wówczas obrazowanie metodą MR w sekwencji T1. Za pomocą TK i MR można uwidocznnić rozrost nowotworu poza torebkę gruczołu. Taki obraz powinien nasuwać podejrzenie złośliwego charakteru zmiany. Naciekanie kości zuchwy lub podstawy czaszki najlepiej oceniać za pomocą TK, natomiast zajęcie szpiku kostnego lepiej obrazuje MR. Oba badania równie dobrze pozwalają na uwidocznienie przerzutów w węzłach chłonnych szyi. Nowotwory zlokalizowane w przestrzeni okołogardłowej mogą być obrazowane za pomocą obu metod, przy czym MR dostarcza bardziej dokładne informacje. Chorzy na nowotwory o wysokim stopniu złośliwości lub zaawansowane loko-regionalnie są obciążeni zwiększonym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych i z tego powodu wymagane jest przeprowadzenie badań obrazowych całego ciała. Trwają badania mające na celu ustalenie przydatności pozytonowej tomografii emisyjnej wykonywanej wyłącznie lub w połączeniu z TK w rozpoznawaniu i ocenie nowotworów gruczołów ślinowych.²¹

LECZENIE CHIRURGICZNE

Główną metodą leczenia chorych na nowotwory ślinianek bez krwiopochodnych przerzutów odległych jest chirurgiczne wycięcie zmiany. Celem tego postępowania jest doszczętne usunięcie nowotworu bez narażania chorych na niepotrzebne powikłania. Wielu autorów przedstawiało czynniki ryzyka nawrotu po leczeniu operacyjnym, w tym znaczne zaawansowanie miejscowe, niedoszczętne wycięcie zmiany, naciekanie kości, zajęcie nerwów, dodatni margines chirurgiczny, zajęcie węzłów chłonnych oraz wysoki stopień złośliwości nowotworu w badaniu histopatologicznym.^{22,23} Dostęp chirurgiczny i zakres operacji zależą od umiejscowienia i zakresu naciekania zmiany.²⁴

Wycięcie pierwotnego ogniska nowotworu

Umiejscowienie nowotworu w powierzchownym płacie ślinianki przyusznej wymaga usunięcia płata. Jeśli zmiana nacieka płat głęboki lub się z niego wywodzi, konieczne jest całkowite wycięcie ślinianki. Nerw twarzowy należy wypreparować i oszczędzić, chyba że nowotwór bezpośrednio nacieka go lub otacza. Monitorowanie czynności nerwu twarzowego w trakcie operacji minimalizuje ryzyko jego uszkodzenia. O zajęciu nerwu twarzowego świadczą obserwowane przed zabiegiem objawy świadczące o osłabieniu lub porażeniu nerwu. Wówczas może się okazać konieczne po-

święcenie głównego pnia nerwu lub jego odgałęzień. Zdarza się to również, gdy w trakcie operacji stwierdza się wyraźne naciekanie lub naciekanie mikroskopowe nerwu, nawet jeśli przed zabiegiem jego czynność była prawidłowa. Takie sytuacje są bardziej prawdopodobne u chorych na nowotwory zaawansowane lub o wysokim stopniu złośliwości, z guzami płata powierzchownego ślinianki naciekającymi płat głęboki oraz rozrastającymi się przez płaszczyznę nerwu twarzowego. Z uwagi na możliwość rozsiewu nowotworu wzdłuż osłonek nerwów na pewną odległość od ogniska pierwotnego konieczne jest potwierdzenie radykalizmu onkologicznego marginesu chirurgicznego w dalszym i bliższym kikucie nerwu. Uzyskanie ujemnego marginesu w kikucie bliższym nerwu twarzowego może wymagać resekcji wyrostka sutkowatego i wypreparowania nerwu wzdłuż jego przebiegu w zakresie kości skroniowej. U chorych z naciekaniami nowotworu poza śliniankę przyuszną konieczne jest czasem wycięcie otaczającej skóry i mięśnia żwacza, resekcji wyrostka sutkowatego, wycięcie kości skroniowej, zuchwy lub usunięcie zawartości dołu podskroniowego.

Przecięty i częściowo usunięty w trakcie operacji nerw twarzowy można zrekonstruować, bezpośrednio zszywając jego kikuty lub stosując przeszczep, w zależności od długości wyciętego odcinka. Natychmiastowe podjęcie rehabilitacji porażonej części twarzy wymaga zapewnienia starannej opieki okulistycznej, aby zapobiec zapaleniu rogówki. W tym celu wykorzystuje się sztuczne łzy, maść nawilżającą oraz ochronę odpowiednim opatrunkiem. U chorych z całkowitym porażeniem nerwu twarzowego należy rozważyć wszczepienie implantu ze złota w powiekę górną. Zastosowanie tej prostej metody pozwala zapobiec wystąpieniu objawów suchego oka i chroni rogówkę przed stanami zapalnymi wynikającymi z jej odsłonięcia. Można też rozważyć zszycie powiek lub skrócenie powieki dolnej, zapewniające dodatkową ochronę rogówki i rehabilitację powieki dolnej. Jeśli ciągłość nerwu twarzowego nie została przywrócona za pomocą szwów zbliżających ani przeszczepu, może być wskazane jego chirurgiczne odtworzenie w celu prowadzenia statycznej lub dynamicznej rehabilitacji sparaliżowanej części twarzy. Chorzy, u których całkowicie usunięto śliniankę wraz z fragmentem nerwu twarzowego, często wymagają złożonej operacji odtwórczej z wykorzystaniem miejscowych płatów skórnych, płatów skórno-mięśniowych oraz wolnych przeszczepów tkankowych z innych okolic ciała.

Guzy umiejscowione w śliniance podżuchwowej wymagają usunięcia gruczołu w jednym bloku z zajętymi strukturami trójkąta podżuchwowego, takimi jak nerwy podjęzykowy i językowy, mięśnie dwubrzuścowy i zuchwowo-gnykowy, dno jamy ustnej lub zuchwa. Szczególną uwagę należy zwrócić na nerw językowy

i podjęzyczny oraz krawędź żuchwy z uwagi na możliwość naciekania wzdłuż osłonek nerwowych, za czym przemawia pogrubienie i zmiany guzowate wymienionych nerwów. W takich sytuacjach przeprowadzenie śródoperacyjnego badania histopatologicznego pozwala na rozpoznanie zajęcia nerwów oraz uzyskanie ujemnych marginesów chirurgicznych.

Chirurgiczne wycięcie raka małych gruczołów ślinowych zależy jego umiejscowienia i zakresu naciekania. Zaawansowane miejscowo guzy jamy ustnej o niskim stopniu złośliwości mogą wymagać jedynie wycięcia miejscowego. Jeśli zmiana jest większa i charakteryzuje się wyższym stopniem złośliwości, konieczna jest niekiedy bardziej radykalna resekcja polegająca na usunięciu części żuchwy lub częściowej bądź całkowitej resekcji podniebienia twardego albo podniebienia miękkiego. Rak gruczołów ślinowych zajmujący przewód zatokowo-nosowy cechuje się na ogół wysokim stopniem złośliwości i ujawnia się w zaawansowanym stadium. Chirurgiczne usunięcie takiej zmiany wymaga czasem całkowitego lub częściowego wycięcia szczęki, resekcji dołu podskroniowego lub przedniej resekcji twarzoczaszki. Rozsiew nowotworu wzdłuż osłonek nerwowych stwarza duże ryzyko naciekania 2 i 3 gałęzi nerwu trójdzielnego (V2 i V3). Zagroza to wczesnym naciekaniami podstawy czaszki. Doszczętne usunięcie nowotworu i uzyskanie ujemnych marginesów chirurgicznych wymaga niekiedy resekcji struktur podstawy czaszki.

Usunięcie węzłów chłonnych szyi

U chorych z klinicznymi lub radiologicznymi cechami przerzutów w węzłach chłonnych należy wykonać złożoną limfadenektomię szyjną. Zabieg ten jest konieczny również u chorych na raki zaawansowane miejscowo charakteryzujące się wysokim stopniem złośliwości (np. rak niezróżnicowany, rak śluzowo-naskórkowy o wysokiej złośliwości, rak gruczołowy lub rak przewodów ślinowych), kiedy to istnieje ryzyko występowania subklinicznych przerzutów regionalnych. W takich przypadkach wykonuje się czasem wybiórczą limfadenektomię (nadgnykową) w celu ustalenia rzeczywistego stopnia zaawansowania. Podejrzane węzły chłonne są poddawane badaniu śródoperacyjnemu, a rozpoznanie przerzutów jest wskazaniem do przeprowadzenia radykalnej limfadenektomii szyjnej.

RADIOTERAPIA

Leczenie adiuwantowe

W przypadku wczesnego stopnia zaawansowania miejscowego nowotworów cechujących się niskim

stopniem złośliwości, wystarcza chirurgiczne wycięcie zmiany z odpowiednio szerokim marginesem. Nigdy nie przeprowadzono prospektywnych randomizowanych badań klinicznych oceniających przydatność radioterapii (radiotherapy, RT) uzupełniającej zabieg operacyjny. Zastosowanie RT wydaje się jednak wskazane w przypadku wąskiego lub dodatniego marginesu chirurgicznego, przerzutów w węzłach chłonnych, znacznego zaawansowania miejscowego, naciekania kości lub nerwów, nawrotów nowotworu oraz skojarzenia innych niekorzystnych czynników, takich jak znaczny stopień anaplazji komórek nowotworowych, naciekanie wzdłuż osłonek nerwów oraz zajęcie naczyń chłonnych.

W kilku przeprowadzonych wcześniej analizach retrospektywnych uzyskano skąpe dowody na to, że RT pooperacyjna u chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem zapewnia poprawę wyleczalności miejscowej w porównaniu do wyłącznej operacji (tab. 3). Na podstawie badania z doborem par przeprowadzonego w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center stwierdzono, że u niektórych chorych na raki dużych gruczołów ślinowych w III lub IV stopniu zaawansowania o wysokim stopniu złośliwości lub z przerzutami do węzłów chłonnych zastosowanie adiuwantowej RT przyczynia się do poprawy przeżycia. Postępowanie to nie przynosi jednak korzyści w przypadku raka o niskim stopniu złośliwości lub wczesnym stopniu zaawansowania (I/II).²⁵ Wyniki innych badań, m.in. dużej analizy przeprowadzonej przez Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group, potwierdziły poprawę wyleczalności miejscowej dzięki uzupełniającej RT.²⁶⁻²⁹ Również współczesne opracowania przynoszą znakomite wyniki leczenia skojarzonego. Na podstawie niedawnej analizy 50 chorych na raka ślinianki przyszyjnej leczonych w Wielkiej Brytanii stwierdzono bardzo dobre wyniki w zakresie wyleczalności miejscowej (96%) po leczeniu chirurgicznym z oszczędzeniem nerwu twarowego i uzupełniającej RT.³⁰ Korzystny wpływ takiego postępowania odnotowano również u chorych na raka ślinianki podżuchwowej i raka małych gruczołów ślinowych.^{28,31,32}

Radykalna radioterapia u chorych na raki niekwalifikujące się do resekcji

Radioterapia również odgrywa ważną rolę u chorych na raki ślinianek zaawansowane miejscowo, nieresekcyjne lub nawrotowe, których nie można leczyć chirurgicznie. Napromienianie skutecznie zmniejsza masę nowotworu i łagodzi objawy, ale trudno dzięki wyłącznej RT uzyskać wyleczenie. W celu poprawy miejscowej wyleczalności analizowano kilka metod intensywnego napromieniania. Napromienianie szybkimi

TABELA 3

| Wybrane retrospektywne nierandomizowane badania porównujące skuteczność wyłącznej operacji ze skutecznością operacji uzupełnionej następnie napromienianiem (RT) u chorych na raka gruczołów ślinowych | | | | | |
|--|----------------|------------------------------------|---|-----------------------------------|--|
| Autor | Liczba chorych | Wyleczenie miejscowe: operacja (%) | Wyleczenie miejscowe: operacja z RT (%) | Przeżycie całkowite: operacja (%) | Przeżycie całkowite: operacja z RT (%) |
| Armstrong i wsp. ²⁵ | 92 | 66 | 78 | 55 | 69 |
| Stopień zaawansowania I/II | | 79 | 91 | 96 | 82 |
| Stopień zaawansowania III/IV | | 17 | 51 | 10 | 51 |
| Zajęcie węzłów chłonnych | | 40 | 69 | 19 | 49 |
| Wysoki stopień złośliwości | | 44 | 63 | 28 | 57 |
| North i wsp. ²⁶ | 69 | 74 | 96 | 59 | 75 |
| Bissett ²⁸ | 84 | 30 | 69 | 60 ^a | 65 ^a |
| Chen i wsp. ²⁹ | 140 | 61 | 84 | 60 | 65 |

^a Przeżycie zależne od przyczyny.

neutronami jest obiecującą metodą z uwagi na stosunkowo dużą skuteczność biologiczną. Porównywano je z konwencjonalnym leczeniem wiązkami fotonów lub elektronów. W badaniu III fazy leczenie neutronami poprawiło odsetek miejscowych wyleczeń w porównaniu do obserwowanego po leczeniu fotonami (podawanymi wyłącznie lub z wiązką elektronów) (56 vs 17%, $p=0,009$). Częstość występowania przerzutów odległych i przeżycie całkowite okazały się natomiast gorsze, a u osób o długotrwałym przeżyciu odnotowano poważne późne działania niepożądane.³³ Wyniki innego badania potwierdziły te spostrzeżenia. Napromienianie neutronami nie jest obecnie rekomendowaną metodą leczenia, ponieważ można je przeprowadzić w niewielu ośrodkach i często wiąże się ono z późnymi działaniami niepożądanymi. Inne metody intensywnej napromieniania to leczenie jonami węgla,³⁴ stosowanie schematów niekonwencjonalnego frakcjonowania dawki,³⁵ hipertermia,³⁶ napromienianie wiązką protonów³⁷ oraz brachyterapia.

Objętości tarczowe i dawka napromieniania

U chorych po operacji pierwotną objętość napromieniania stanowi łoża po usunięciu pierwotnego ogniska nowotworu i przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych. Na ogół podawana jest dawka całkowita wynosząca 60 grayów (Gy) w 30 frakcjach. Wyniki oceny przedmiotowej i badań obrazowych sprzed operacji ułatwiają wyznaczenie objętości napromienianej tak, aby znalazły się w niej wszystkie obszary zajęte

pierwotnie przez nowotwór. U chorych na raki ślinianki przyusznej, którzy przebyli operację wycięcia powierzchownego płata ślinianki, w objętości tarczowej powinien się znaleźć płat głęboki gruczołu. Jeśli natomiast zajęty jest płat głęboki, objętość napromieniana powinna uwzględniać przestrzeń przygardłową i dół podskroniowy. W leczeniu chorych z wąskim (<1 mm) lub dodatnim marginesem chirurgicznym albo naciekaniem poza torebkę węzła chłonnego dawka napromieniania powinna być zwiększona o dodatkowe 6 Gy podawane na obszary największego ryzyka nawrotu. W tym celu można także wykorzystać jednoczesną eskalację dawki za pomocą napromieniania o modulowanej intensywności wiązki. Metodą alternatywną stosowaną w celu poprawy wyleczalności miejscowej jest podanie pojedynczej dużej dawki napromieniania (10-20 Gy) w trakcie operacji bezpośrednio na obszary, na których można podejrzewać wąski lub dodatni margines chirurgiczny albo naciekanie poza torebkę węzła chłonnego. Metodę tę można bezpiecznie kojarzyć z frakcjonowanym napromienianiem wiązkami zewnętrznymi.³⁸ U chorych, których nie zakwalifikowano do operacji, podczas radykalnej RT określa się objętości tarczowe według podobnych zasad, ale całkowita dawka napromieniania powinna wynosić ≥ 70 Gy.

Obszar zajętych węzłów chłonnych szyi po stronie ogniska pierwotnego rutynowo jest uwzględniany w objętości napromienianej. U chorych bez klinicznych i patomorfologicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych podawana jest zwykle elektywna RT w dawce 50-54 Gy, jeśli rak był zaawansowany miej-

sowo lub cechował się wysokim stopniem złośliwości. Analiza 474 chorych o takiej charakterystyce ujawniła częstsze występowanie utajonych przerzutów regionalnych w przypadku guza pierwotnego o wielkości >4 cm i o wysokim stopniu złośliwości niż u chorych na nowotwory o mniejszych wymiarach i o niskim stopniu złośliwości.³⁹ Rak ślinianki przyusznej najczęściej tworzy przerzuty w węzłach przyusznych i węzłach II grupy. Obserwowano jednak również przerzuty do węzłów III i IV grupy, dlatego te regiony anatomiczne powinny być rutynowo uwzględniane w objętości tarczowej. Rozpoznanie przerzutów w węzłach grupy IIa jest wskazaniem do napromieniania węzłów grupy Ib, a zmiany w węzłach grup IIb, IIIb lub IVb są wskazaniem do napromieniania węzłów grupy V. U chorych na raka ślinianki podżuchowej najbardziej zagrożone wystąpieniem przerzutów są węzły grup I-III, których elektywne napromienianie należy uwzględnić w leczeniu uzupełniającym operację. Nowotwory małych gruczołów ślinowych są położone często w linii pośrodkowej ciała, dlatego chorzy mogą wymagać obustronnego napromieniania węzłów chłonnych szyi. Zajęcie wielu węzłów chłonnych szyi po stronie pierwotnego ogniska nowotworu jest wskazaniem do rozważenia napromieniania węzłów strony przeciwnej.

Innym ważnym czynnikiem wymagającym uwzględnienia podczas planowania napromieniania jest wynik badania histopatologicznego. Rak gruczołowo-torbielowaty rzadko tworzy przerzuty w węzłach chłonnych, ale często szerzy się wzdłuż nerwów czaszkowych. Elektywne napromienianie węzłów chłonnych nie jest więc konieczne w tej grupie chorych, ale należy zwrócić szczególną uwagę na uwzględnienie w objętości tarczowej zajętych nerwów do miejsca ich wyjścia z pnia mózgu na poziomie podstawy czaszki.⁴⁰ Raki niezróżnicowane gruczołów ślinowych mają bardzo agresywny przebieg i często tworzą przerzuty drogami chłonnymi, co należy uwzględnić w planowaniu odpowiedniego postępowania.

LECZENIE SYSTEMOWE

Chemioterapia

U chorych na zaawansowanego raka ślinianek chemioterapia systemowa jest na ogół stosowana wówczas, gdy nowotwór jest bardzo zaawansowany i nieuleczalny. Przeprowadzenie wiarygodnych badań dotyczących przydatności tej metody jest trudne z uwagi na znaczną różnorodność podtypów histologicznych oraz rzadkość ich występowania. Opublikowano zaledwie kilka doniesień przedstawiających badania z udziałem niewielkich grup chorych, którym podawano wiele

różnych leków. Populacje uczestników danego badania często były niejednorodne, a rozpoznawane nowotwory należały do różnych podtypów histologicznych. Najczęściej oceniano przydatność cisplatyny i opartych na niej schematów, ale uzyskiwano niewielkie odsetki odpowiedzi, a wpływ na przeżycie, jeśli w ogóle występował, był trudny do oceny. Dotychczasowe dane podsumowano w kilku doniesieniach opublikowanych w ostatnich latach.⁴¹⁻⁴⁵ W wielu opisanych seriach występowali licznie chorzy na ACC, dzięki czemu poznano długotrwały przebieg tego nowotworu, również z przerzutami. ACC rozwija się przewlekłe i powoli, co zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi terapeutycznej i utrudnia interpretację reakcji na chemioterapię. W tej grupie chorych można się spodziewać stabilizacji nowotworu po podaniu krótkotrwałej chemioterapii, co prawdopodobnie ma niewielkie znaczenie.

Większość doniesień opublikowano przed ponad 20 laty. Zainteresowanie wzbudza kilka opracowań, które ukazały się ostatnio. W badaniu II fazy przeprowadzonym przez Eastern Cooperative Oncology Group z udziałem 45 chorych na zaawansowanego MEC, raka gruczołowego lub ACC gruczołu ślinowego, oceniano skuteczność monoterapii paklitaksemem.⁴⁶ Wśród 31 chorych na MEC lub raka gruczołowego obserwowano 8 odpowiedzi częściowych, natomiast w grupie 14 chorych na ACC nie uzyskano ani jednej odpowiedzi. Trzeba dodać, że mediana czasu przeżycia wyniosła dla całej grupy 12,5 miesiąca, a przewidywane 3-letnie przeżycie wyniosło 11% w grupie chorych na MEC i 20% w grupie chorych na raka gruczołowego. Natomiast w grupie chorych na ACC przewidywane 3-letnie przeżycie wyniosło 43% mimo braku odpowiedzi na chemioterapię. Podobnie w badaniu II fazy, podczas którego stosowano monoterapię gemcytabiną, wśród 21 chorych na zaawansowanego ACC nie uzyskano ani jednej odpowiedzi mimo utrzymywania się stabilizacji nowotworu przez co najmniej pół roku u 48% leczonych.⁴⁷

W najnowszym opracowaniu National Cancer Institute of Canada przedstawiono wyniki zastosowania gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną osiągnięte u 33 chorych na zaawansowanego raka ślinianki. Obiektywną odpowiedź obserwowano u 2 spośród 10 (20%) chorych na ACC i 6 spośród 23 (23%) chorych na nowotwory o innej budowie histologicznej (głównie raki gruczołowe).⁴⁸ Podobnie jak w innych badaniach z użyciem chemioterapii uzyskane odsetki odpowiedzi były niewielkie, a badany schemat leczenia nie spełnił założonych wcześniej kryteriów aktywności przeciwnowotworowej.

Jednoczesne stosowanie chemioterapii i RT wykazało wyraźną skuteczność u chorych na częściej rozpo-

TABELA 4

| Badania II fazy oceniające skuteczność leczenia o działaniu ukierunkowanym u chorych na raka gruczołów ślinowych | | | | | | |
|--|------|----------------|---------------------------------|-------------|--------------------|----------------------------|
| Autor | Rok | Liczba chorych | Punkt(y) uchwytu działania leku | Lek | Odsetek odpowiedzi | Stabilizacja nowotworu (%) |
| Haddad i wsp. ⁵³ | 2003 | 14 | HER2 | Trastuzumab | 8 | Nie podano |
| Glisson i wsp. ⁵⁴ | 2005 | 28 | EGFR | Gefitynib | 0 | 67 |
| Hotte i wsp. ⁷ | 2005 | 16 | C-kit | Imatynib | 0 | 60 |
| Pfeffer i wsp. ⁵⁵ | 2007 | 10 | C-kit | Imatynib | 0 | 20 |
| Agulnik i wsp. ⁹ | 2007 | 36 | HER2/EGFR | Lapatynib | 0 | 64 |
| Locati i wsp. ⁵⁶ | 2009 | 30 | EGFR | Cetuksymab | 0 | 80 |

EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

znawane raki płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi. Doświadczenie w wykorzystaniu takiego postępowania u chorych na nowotwory ślinianek jest ograniczone z uwagi na rzadkość ich występowania. Autorzy niewielkich badań z pojedynczym ramieniem opisywali następstwa jednoczesnego podawania chemioterapii i RT chorym obciążonym dużym ryzykiem poddanym wcześniej chirurgicznej resekcji pierwotnego ogniska nowotworu,⁴⁹ chorym operowanym z powodu nawrotu⁵⁰ oraz chorym niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego.⁵¹ Postępowanie takie zastosowano również przed zaplanowaną operacją u 17 uczestników badania prospektywnego.⁵² We wszystkich tych doniesieniach wykazano zmienną aktywność przeciwnowotworową jednoczesnej radiochemioterapii, pozwalającą mieć nadzieję na to, że okaże się ona korzystna. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) rozpoczęła ostatnio prospektywne randomizowane badanie II fazy (RTOG 1008) porównujące skuteczność jednoczesnego stosowania cisplatyny z RT z wyłączną RT u operowanych wcześniej chorych obciążonych dużym ryzykiem. Jego autorzy mają nadzieję na dokładniejsze określenie roli jednoczesnej radiochemioterapii w leczeniu chorych na raki gruczołów ślinowych.

Ukierunkowane molekularnie leczenie chorych na nowotwory ślinianek

Obserwowane w ostatnich latach coraz większe zainteresowanie nowotworami ślinianek i pogłębiające się zrozumienie ich biologii przyczyniły się do określenia charakterystycznych dla nich punktów uchwytu działania leków ukierunkowanych molekularnie. Niestety, do-

tychczasowe wyniki stosowania leków o takim działaniu przynosiły na ogół rozczarowanie (tab. 4).^{7,9,41-44,53-56}

Dobrym przykładem jest doświadczenie z użyciem imatynibu w leczeniu chorych na ACC z ekspresją c-kit. Nowotwory te cechuje częsta nadekspresja c-kit. Opublikowano pojedyncze opisy przypadków chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie inhibitorem c-kit, imatynibem. Spostrzeżenie to skłoniło do podjęcia dwóch niezależnych badań oceniających przydatność imatynibu w leczeniu chorych na zaawansowanego ACC.^{7,55} Oba te badania zakończono przedwcześnie z uwagi na brak odpowiedzi terapeutycznej oraz występowanie działań niepożądanych o umiarkowanym nasileniu. W przeciwieństwie do chorych na podściełkowe nowotwory przewodu pokarmowego chorych na ACC cechuje wprawdzie nadekspresja c-kit, rzadko jednak są oni nosicielami mutacji aktywujących c-kit, co prawdopodobnie tłumaczy brak aktywności przeciwnowotworowej imatynibu.⁷

Podobne wyniki uzyskano w badaniu II fazy, podczas którego zastosowano lapatynib, doustny inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR i HER2.⁹ Do udziału w tym badaniu włączono jedynie tych chorych na postępującego raka ślinianki, u których stwierdzono ekspresję EGFR lub HER2. U żadnego z 36 ocenianych chorych nie stwierdzono odpowiedzi terapeutycznej, choć u 79% chorych na ACC i 47% chorych na nowotwór o innym utkaniu histologicznym stwierdzono stabilizację nowotworu. U 36% ocenionych chorych stabilizacja nowotworu utrzymywała się przez ponad pół roku. Autorzy badania uznali to zjawisko za wynik pozytywny, co nie przyczyniło się jednak do podjęcia dalszych badań nad przydatnością lapatynibu.

Podobne badania przeprowadzono z użyciem inhibitorów EGFR, takich jak gefitynib⁵⁴ i cetuksymab,⁵⁶ a także leku o działaniu ukierunkowanym przeciw HER2, trastuzumabu.⁵³ Wykazano wprawdzie nadekspresję markera, nie obserwowano jednak wyraźnych ani powtarzalnych odpowiedzi na leczenie. Takie wyniki może tłumaczyć opisywana rozbieżność między immunohistochemicznymi dowodami nadekspresji markerów a odsetkiem rozpoznawanych mutacji genetycznych EGFR i HER2.^{57,58} Williams i wsp. przedstawili grupę chorych na raka przewodów ślinowych, wśród których w 70% przypadków wykryto nadekspresję EGFR na podstawie badań immunohistochemicznych, ale mutację genu *EGFR* stwierdzono jedynie w 10% nowotworów.⁵⁸ U 26% tych chorych wykazano nadekspresję HER2, ale amplifikację genu *HER2* obserwowano w mniej niż połowie z nich. Przed wprowadzeniem do praktyki klinicznej leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie, które można byłoby wykorzystać u chorych na raki ślinianek, należałoby opracować bardziej spektakularne metody identyfikacji domniemanych molekularnych celów terapeutycznych.

PODSUMOWANIE

Nowotwory ślinianek występują rzadko i cechują się dużą różnorodnością, a ich naturalny przebieg jest bardzo zmienny. Standardową metodą leczenia chorych obciążonych dużym ryzykiem jest operacja, a następnie radioterapia. Systemowa chemioterapia przynosi jedynie ograniczoną korzyść, a znaczenie jednoczesnej radiochemioterapii jest dopiero oceniane w prowadzonych obecnie badaniach. Coraz lepsze zrozumienie biologii molekularnej nowotworów ślinianek stwarza nadzieję na opracowanie bardziej swoistych metod leczenia o ukierunkowanym działaniu, które okażą się bardziej przydatne. Zwiększenie skuteczności leczenia wymaga przeprowadzenia dalszych prospektywnych badań, starannie zaprojektowanych i zrealizowanych.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved. This article from Seminars in Radiation Oncology 2012,22:245-253 Biology and management of Salivary Gland Cancers by David J. Adelstein, Shlomo A. Koefman, Adel K. El-Naggar, Ehab Y. Hanna is translated and reprinted with permission of Elsevier.

PIŚMIENNICTWO

1. Spiro RH: Salivary neoplasms: Overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg* 8:177-184, 1986.
2. Batsakis JG, Regezi JA, Luna MA, et al: Histogenesis of salivary gland neoplasms: A postulate with prognostic implications. *J Laryngol Otol* 103:939-944, 1989.
3. Barnes L, Everson JW, Riechart P: World Health Organization classification of tumors: Pathology and genetics of head and neck tumors. Lyon, France, IARC, 2005.
4. Fordice J, Kershaw C, El-Naggar A, et al: Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Predictors of morbidity and mortality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:149-152, 1999.
5. Ghosh-Laskar S, Murthy V, Wadasadawala T, et al: Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: Factors affecting outcome. *Head Neck* 33:497-503, 2011.
6. Murrah VA, Batsakis JG: Salivary duct carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103:244-247, 1994.
7. 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* 23:585-590, 2005.
8. Bell D, Roberts D, Kies M, et al: Cell type-dependent biomarker expression in adenoid cystic carcinoma: Biologic and therapeutic implications. *Cancer* 116:5749-5756, 2010.
9. Agulnik M, Cohen EW, Cohen RB, et al: Phase II study of lapatinib in recurrent or metastatic epidermal growth factor receptor and/or erbB2 expressing ade-

- noid cystic carcinoma and non adenoid cystic carcinoma malignant tumors of the salivary glands. *J Clin Oncol* 25:3978-3984, 2007.
10. Williams MD, Roberts D, Blumenschein GR Jr, et al: Differential expression of hormonal and growth factor receptors in salivary duct carcinomas: Biologic significance and potential role in therapeutic stratification of patients. *Am J Surg Pathol* 31:1645-1652, 2007.
11. Locati LD, Perrone F, Losa M, et al: Treatment relevant target immunophenotyping of 139 salivary gland carcinomas (SGCs). *Oral Oncol* 45:986-990, 2009.
12. Guertin DA, Sabatini DM: Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell* 12:9-22, 2007.
13. Diegel CR, Cho KR, El-Naggar AK, et al: Mammalian target of rapamycin-dependent acinar cell neoplasia after inactivation of APC and PTEN in the mouse salivary gland: Implications for human acinar cell carcinoma. *Cancer Res* 70:9143-9152, 2010.
14. Nasser SM, Faquin WC, Dayal Y: Expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in salivary gland tumors. Frequent expression of androgen receptor in a subset of malignant salivary gland tumors. *Am J Clin Pathol* 119:801-806, 2003.
15. Jaspers HC, Verbist BM, Schoffelen R, et al: Androgen receptor-positive salivary duct carcinoma: A disease entity with promising new treatment options. *J Clin Oncol* 29:e473-e476, 2011.
16. Persson M, Andrén Y, Mark J, et al: Recurrent fusion of MYB and NFIB transcription factor genes in carcinomas of the breast and head and neck. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:18740-18744, 2009.
17. Mitani Y, Li J, Rao PH, et al: Comprehensive analysis of the MYB-NFIB gene fusion in salivary adenoid

- cystic carcinoma: Incidence, variability, and clinicopathologic significance. *Clin Cancer Res* 16:4722-4731, 2010.
18. Tonon G, Modi S, Wu L, et al: t(11;19)(q21;p13) translocation in mucoepidermoid carcinoma creates a novel fusion product that disrupts a notch signaling pathway. *Nat Genet* 33:208-213, 2003.
19. Tirado Y, Williams MD, Hanna EY, et al: *CRTC1/MAML2* fusion transcript in high grade mucoepidermoid carcinomas of salivary and thyroid glands and Warthin's tumors: Implications for histogenesis and biologic behavior. *Genes Chromosomes Cancer* 46:708-715, 2007.
20. Postema RJ, van Velthuysen ML, van den Brekel MW, et al: Accuracy of fine-needle aspiration cytology of salivary gland lesions in the Netherlands Cancer Institute. *Head Neck* 26:418-424, 2004.
21. Razfar A, Heron DE, Branstetter BF, et al: Positron emission tomography-computed tomography adds to the management of salivary gland malignancies. *Laryngoscope* 120:734-738, 2010.
22. Garden AS, El-Naggar AK, Morrison WH, et al: Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:79-85, 1997.
23. Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, et al: 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* 26:681-693, 2004.
24. Hanna EY, Suen JY: Malignant tumors of the salivary glands, in Myers EN, Suen JY, Myers JN, Hanna EY (eds): *Cancer of the Head and Neck*. Philadelphia, PA, Saunders, 2003.

25. Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH, et al: Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:290-293, 1990.
26. North CA, 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* 18:1319-1326, 1990.
27. Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR, et al: The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:103-111, 2005.
28. Bissett RJ, Fitzpatrick PJ: Malignant submandibular gland tumors. A review of 91 patients. *Am J Clin Oncol* 11:46-51, 1988.
29. Chen AM, Bucci MK, Weinberg V, et al: 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* 66:152-159, 2006.
30. Shah K, Javed F, Alcock C, et al: Parotid cancer treatment with surgery followed by radiotherapy in Oxford over 15 years. *Ann R Coll Surg Engl* 93:218-222, 2011.
31. Garden AS, Weber RS, Ang KK, et al: Postoperative radiation therapy for malignant tumors of minor salivary glands. Outcome and patterns of failure. *Cancer* 73:2563-2569, 1994.
32. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al: Management of minor salivary gland carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35:443-454, 1996.
33. 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* 27:235-240, 1993.
34. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Jäkel O, et al: Feasibility and toxicity of combined photon and carbon ion radiotherapy for locally advanced adenoid cystic carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:391-398, 2003.
35. Wang CC, Goodman M: Photon irradiation of unresectable carcinomas of salivary glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:569-576, 1991.
36. Gabriele P, Amichetti M, Orecchia R, et al: Hyperthermia and radiation therapy for inoperable or recurrent parotid carcinoma. A phase I/II study. *Cancer* 75:908-913, 1995.
37. Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG, et al: Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132:1242-1249, 2006.
38. Freeman SB, Hamaker RC, Singer MI, et al: Intraoperative radiotherapy of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:165-168, 1990.
39. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, et al: The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer* 69:615-619, 1992.
40. Garden AS, Weber RS, Morrison WH, et al: 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* 32:619-626, 1995.
41. Papaspyrou G, Hoch S, Rinaldo A, et al: Chemotherapy and targeted therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: A review. *Head Neck* 33:905-911, 2011.
42. Laurie SA, Licitra L: Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol* 24:2673-2678, 2006.
43. Surakanti SG, Agulnik M: Salivary gland malignancies: The role of chemotherapy and molecular targeted agents. *Semin Oncol* 35:309-319, 2008.
44. Vattemi E, Graiff C, Sava T, et al: Systemic therapies for recurrent and/or metastatic salivary gland cancers. *Expert Rev Anticancer Ther* 8:393-402, 2008.
45. Rizk S, Robert A, Vandenhoof A, et al: Activity of chemotherapy in the palliative treatment of salivary gland tumors: Review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264:587-594, 2007.
46. Gilbert J, Li Y, Pinto HA, et al: Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck* 28:197-204, 2006.
47. van Herpen CM, Locati LD, Buter J, et al: Phase II study on gemcitabine in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma of the head and neck (EORTC 24982). *Eur J Cancer* 44:2542-2545, 2008.
48. Laurie SA, Siu LL, Winquist E, et al: A phase 2 study of platinum and gemcitabine in patients with advanced salivary gland cancer: A trial of the NCIC Clinical Trials Group. *Cancer* 116:362-368, 2010.
49. Tanvetyanon T, Qin D, Padhya T, et al: Outcomes of postoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced major salivary gland carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:687-692, 2009.
50. Pederson AW, Haraf DJ, Blair EA, et al: Chemoreirradiation for recurrent salivary gland malignancies. *Radiation Oncol* 95:308-311, 2010.
51. Haddad RI, Posner MR, Busse PM, et al: Chemoradiotherapy for adenoid cystic carcinoma: Preliminary results of an organ sparing approach. *Am J Clin Oncol* 29:153-157, 2006.
52. Katori H, Tsukuda M: Concurrent chemoradiotherapy with cyclophosphamide, pirarubicin, and cisplatin for patients with locally advanced salivary gland carcinoma. *Acta Otolaryngol* 126:1309-1314, 2006.
53. Haddad R, Colevas AD, Krane JF, et al: Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. *Oral Oncol* 39:724-727, 2003.
54. Glisson BS, Blumenschein G, Francisco M, et al: Phase II trial of gefitinib in patients with incurable salivary gland cancer. *J Clin Oncol* 23:508s, 2005; abstr 5532.
55. 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* 43:33-36, 2007.
56. Locati LD, Bossi P, Perrone F, et al: Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: A phase II study. *Oral Oncol* 45:574-578, 2009.
57. Vidal L, Tsao MS, Pond GR, et al: Fluorescence in situ hybridization gene amplification analysis of EGFR and HER2 in patients with malignant salivary gland tumors treated with lapatinib. *Head Neck* 31:1006-1012, 2009.
58. Williams MD, Roberts DB, Kies MS, et al: Genetic and expression analysis of HER-2 and EGFR genes in salivary duct carcinoma: Empirical and therapeutic significance. *Clin Cancer Res* 16:2266-2274, 2010.