

**prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki**

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi  
 Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

## Komentarz

do pracy *Miejsce chemioterapii w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka ślinianki*

Publikacja artykułu przeglądowego dotyczącego roli chemioterapii w leczeniu chorych na nawrotowe lub zaawansowane raki gruczołów ślinowych jest bardzo cenną inicjatywą. Temat ten, niezwykle trudny i ważny z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej, rzadko bywa poruszany w piśmiennictwie zarówno krajowym, jak i zagranicznym.

Raki gruczołów ślinowych stanowią relatywnie rzadką, a jednocześnie wybitnie heterogenną z punktu widzenia biologii molekularnej, patomorfologii i przebiegu klinicznego grupę nowotworów złośliwych. Wyróżnia się kilkanaście podtypów histopatologicznych, które ogólnie można podzielić na grupy o niskiej i wysokiej agresywności przebiegu klinicznego. Podział ten nie w pełni koreluje ze stopniem złośliwości patologicznej, co dodatkowo podkreśla specyfikę tych nowotworów.

Standardy postępowania terapeutycznego u chorych na raki gruczołów ślinowych pozostają od wielu lat niezmiennie. Leczeniem z wyboru jest chirurgia uzupełniana zależnie od wskazań napromienianiem, przy czym radioterapia w przypadku nowotworów o agresywnym przebiegu jest obowiązkowa, niezależnie od radykalizmu resekcji. Problem stanowią chorzy, u których występują nieoperacyjne nawroty miejscowe w obszarze uprzednio napromienianym lub przerzuty odległe, które są zjawiskiem nierzadkim, szczególnie w przypadku niektórych nowotworów o agresywnym przebiegu, takich jak rak gruczołowo-torbielowaty (*carcinoma adenoides cysticum*) czy rak z przewodów ślinowych (*salivary duct carcinoma*).

Wszystkie nowotwory gruczołów ślinowych, wyjąwszy może rzadko występujące raki nieodróżnialne, cechują się opornością na chemioterapię, która potencjalnie stanowi jedyną możliwość leczenia przy czynowego u chorych z nieoperacyjnymi nawrotami lub przerzutami. Dodatkowo, co słusznie podkreślają Autorzy artykułu, dane o rzeczywistej skuteczności

poszczególnych schematów chemioterapii opierają się na dowodach o niskim poziomie wiarygodności, to znaczy na wynikach opracowań retrospektywnych lub niewielkich, jednoramiennych badań prospektywnych dotyczących zwykle heterogennych z punktu widzenia patomorfologii przypadków. Rzadkość i różnorodność raków gruczołów ślinowych uniemożliwiła (i uniemożliwia) przeprowadzenie w pełni wartościowych, opartych na dużym liczebnie materiale, badań klinicznych z grupą kontrolną, które mogłyby przynieść wiążące wnioski. Z tego powodu, obecnie, jakiegokolwiek rekomendacje co do wyboru optymalnego schematu terapeutycznego zawsze będą budzić kontrowersje i na dobrą sprawę nie ma podstaw, aby były formułowane. Można jedynie domniemywać, że wskazane jest leczenie z udziałem pochodnych platyny, ponieważ leki z tej grupy stosowano najczęściej i skutkowały wymiernym, oscylującym wokół 15–20%, odsetkiem odpowiedzi terapeutycznych.

W przypadku nowotworów gruczołów ślinowych, a szczególnie raka gruczołowo-torbielowatego, decyzja o wdrożeniu chemioterapii powinna być podejmowana nadzwyczaj ostrożnie. Czynnikiem uzasadniającym takie podejście, oprócz niskiego prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi terapeutycznej, krótkiego czasu jej trwania i nieudowodnionego wpływu chemioterapii na czas przeżycia, jest naturalny przebieg nowotworu. U wielu chorych progresja raka, nawet w przypadku licznych przerzutów odległych, jest bardzo powolna i wiąże się z dolegliwościami o ograniczonym nasileniu lub wręcz ich brakiem. Często zdarza się, że nawet bardzo liczne przerzuty raka gruczołowo-torbielowatego do płuc rozwijają się wolno i rozrastają się w sposób rozprężający, bez istotnego ograniczenia wydolności oddechowej, a taki stan może utrzymywać się przez długi czas. Z tej przyczyny celowość natychmiastowego włączenia obciążonej ryzykiem działań niepożądanych chemioterapii w chwili rozpoznania nieoperacyjnego,

asymptomatycznego nawrotu lub przerzutów jest więcej niż wątpliwa. Bardziej racjonalnym postępowaniem wydaje się obserwacja i odroczenie chemioterapii do czasu stwierdzenia dynamicznej progresji lub wystąpienia nasilonych dolegliwości zależnych od nowotworu.

Nadzieje na modyfikację postępowania u chorych na raki gruczołów ślinowych, podobnie jak w przypadku innych nowotworów, są wiązane z aplikacją leczenia ukierunkowanego molekularnie. Nowotwory te charakteryzuje różnorodność zaburzeń molekularnych, które mogą być potencjalnymi punktami uchwytu leków. Przykładowo, w znaczącym odsetku raków gruczołowo-torbielowatych stwierdza się nadekspresję C-kit, co potencjalnie uzasadnia próby zastosowania imatynibu. Dotychczasowe wyniki badań dotyczących leczenia imatynibem są jednak negatywne. W ograniczonych liczebnie grupach chorych nie odnotowano obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych, a odsetki przypadków długotrwałej stabilizacji nie przekraczały 20%, co zdarza się także wśród chorych niepoddawanych leczeniu przyczynowemu. W różnego rodzaju podtypach raków ślinianek stwierdza się także nadekspresję EGFR, Erb1 i Erb2, co uzasadnia próby zastosowania takich leków, jak: cetuksymab, trastuzumab, erlotynib,

gefitynib czy lapatynib. Podobnie jak w przypadku imatynibu, dotychczasowe badania nie przyniosły rewelacyjnych wyników. Podstawową korzyść terapeutyczną stanowiła stabilizacja nowotworu będąca efektem albo działania leku, albo naturalnego przebiegu klinicznego. Niezbędne są dalsze badania na poziomie przedklinicznym, których celem byłoby dogłębne poznanie biologii poszczególnych podtypów raka gruczołów ślinowych, określenie specyficznych celów molekularnych i ich weryfikacja na drodze wieloosrodkowych badań klinicznych, co choćby z logistycznego punktu widzenia jest bardzo trudne do przeprowadzenia.

Obecnie możliwości leczenia przyczynowego u chorych z nieoperacyjnymi nawrotami lub przerzutami odległymi raka gruczołów ślinowych obejmują tylko chemioterapię, której skuteczność jest ograniczona. W mojej opinii *take home message* z omawianego artykułu powinien sugerować bardzo wyważone podejmowanie decyzji o wdrożeniu chemioterapii, z uwzględnieniem dynamiki nawrotów lub przerzutów, zależnych od nowotworu dolegliwości chorego oraz oczekiwanych działań niepożądanych. Jeśli decydujemy się na włączenie chemioterapii, to schemat leczenia powinien się opierać na pochodnych platyny.