

Izabela Małgorzata Łasińska¹, Łukasz Kwinta¹, Maria Litwiniuk², Piotr Jan Wysocki³

¹Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii

²Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii; Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii; Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Miejsce chemioterapii w leczeniu chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka ślinianki

Chemotherapy in patients with advanced/recurrence malignant salivary gland tumors

Adres do korespondencji:

Lek. Izabela Małgorzata Łasińska
Oddział Chemioterapii,
Wielkopolskie Centrum Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań
e-mail: izlas@esculap.pl

STRESZCZENIE

Duża różnorodność typów raków ślinianek oraz mała częstotliwość ich występowania utrudnia przeprowadzenie badań klinicznych. W piśmiennictwie znajdujemy najczęściej retrospektywne opisy przypadków, nie prospektywne badania kliniczne. Rak gruczołowo-torbielowaty jest typem histologicznym, który z tej rzadkiej grupy nowotworów występuje najczęściej w badanych populacjach.

Do tej pory nie ustalono optymalnego schematu chemioterapii w przypadku miejscowo zaawansowanej/przerzutowej choroby, która mogłaby wpłynąć na zmniejszenie objawów. Podejmowano próby zastosowania mono- i polichemioterapii. Potrzebna jest weryfikacja schematów leczenia, która pozwoliłaby określić najbardziej aktywne leki zarówno w przypadku raka gruczołowo-torbielowatego, jak i pozostałych typach histologicznych raków ślinianek.

Słowa kluczowe: rak ślinianki, rak gruczołowo-torbielowaty, leczenie, chemioterapia

ABSTRACT

Since malignant tumors of salivary glands are heterogeneous and rare it is hardly possible to conduct randomized clinical trials devoted to these malignancies. Therefore clinical data available in the literature come almost solely from small retrospective clinical studies or case reports. Among several malignant tumors of salivary gland the adenoid cystic carcinoma is most frequently described and discussed in the literature. There are no formal recommendations issued by oncologic societies on the systemic treatment of patients with advanced/metastatic salivary gland malignancies. This article is aimed to summarize available data on systemic treatment of patients with malignant salivary gland tumors with special interest in clinical efficacy of various chemotherapy regimens in particular tumor types.

Key words: malignant tumor of salivary gland, adenoid cystic carcinoma, treatment, chemotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 3: 106–110

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2013, tom 9, nr 3, 106–110
Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

W Polsce w 2010 roku na nowotwory gruczołów ślinowych (ICD-10: C07 i C08) zachorowało 155 kobiet i 181 mężczyzn [1]. Najczęstszą lokalizacją tych nowotworów jest ślinianka przyuszna. Stopień złośliwości histopatologicznej jest zróżnicowany: niski — w przypadku raka zrazikowokomórkowego (ZRZ), nabłonkowo-mioepitelialnego czy gruczolakoraka

podstawnokomórkowego, lub wysoki — w przypadku raka gruczołowo-torbielowatego (ACC, *adenoid cystic carcinoma*), raka z przewodów ślinowych czy płaskonabłonkowego. Różnice w tempie wzrostu, inwazyjności, zdolności tworzenia przerzutów do węzłów chłonnych oraz narządów odległych między obiema wyżej wymienionymi grupami wpływają na różnice w zakresie postępowania terapeutycznego w przypadku choroby zaawansowanej. Jednak w przypadku zlokalizowanej

choroby podstawowym postępowaniem jest zawsze radykalna resekcja gruczołu. Decyzja o zastosowaniu radioterapii uzupełniającej oraz usunięciu węzłów chłonnych zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz stopnia złośliwości histologicznej nowotworu [2]. W przypadku choroby uogólnionej chemioterapia stanowi podstawową opcję terapeutyczną dającą szansę na kontrolę choroby i towarzyszących jej objawów u chorych w dobrym stanie ogólnym.

W leczeniu raków ślinianek badano aktywność pojedynczych leków: mitoksantronu, cisplatyny, epirubicyny, winorelbiny, paklitakselu oraz schematów złożonych. Wyniki zazwyczaj nierandomizowanych badań klinicznych, obejmujących niewielkie populacje chorych, są trudne do zinterpretowania i nie dają ostatecznej odpowiedzi co do skuteczności określonych schematów leczenia, stanowią jednak pewną wskazówkę przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych w praktyce. Zdecydowana większość danych dotyczących efektów chemioterapii w leczeniu zaawansowanych nowotworów ślinianek dotyczy ACC, będącego rzadko występującym nowotworem wywodzącym się z gruczołów ślinowych. Istnieją nieliczne doniesienia o jego występowaniu w innych lokalizacjach (tchawica, płuco, piersć, skóra, przełyk). Nawet w przypadku radykalnej resekcji nowotwór ten wykazuje dużą zdolność do nawrotów, co jest prawdopodobnie wynikiem częstego szerzenia się wzdłuż przebiegu gałęzi nerwowych. Charakterystycznymi cechami ACC są przerzuty do płuc, rosnące w sposób rozprężający często bez towarzyszących objawów klinicznych [2]. Przeżycia całkowite 10-letnie wynoszą około 50%. W przypadku wystąpienia przerzutów (najczęściej w krótkim czasie od rozpoznania) mediana przeżycia wynosi około 3 lat [3–5].

Badania nad chemioterapią w leczeniu zaawansowanych raków ślinianki w populacjach chorych z różnorodnymi typami histologicznymi

Różnice w aktywności cytostatyków w stosunku do poszczególnych typów histologicznych raków ślinianki dobrze obrazuje badanie nad aktywnością paklitakselu przeprowadzone w latach 1995–2000 przez *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Do badania włączono 50 pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii, natomiast u których potwierdzono wznowę choroby lub też zmiany przerzutowe. Rozpoznanie histologiczne obejmowały: ACC — 14 chorych, gruczolakoraka (GRR) — 21 chorych, oraz raka śluzowo-naskórkowego (ŚLN) — 15 chorych. U 43 pacjentów możliwe było uzyskanie danych dotyczących odpowiedzi na leczenie oraz toksyczności terapii. Chorzy otrzymywali paklitaksel w dawce 200 mg/m² w dniu 1., co 21 dni.

Odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł: 57% dla ACC, 47% dla GRR oraz 57% dla ŚLN. Natomiast odsetek przeżyć 5-letnich wyniósł odpowiednio: 32%, 7% i 0%. U żadnego chorego uczestniczącego w badaniu nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi (CR, *complete response*) na leczenie, natomiast odsetek odpowiedzi częściowych (PR, *partial response*) i stabilizacji choroby (SD, *stable disease*) wyniósł odpowiednio: 0% i 54% dla ACC, 29% i 23% dla GRR oraz 23% i 31% dla ŚLN [6].

Jedno z nielicznych, randomizowanych badań II fazy porównujące skuteczność schematu złożonego z winorelbiny i cisplatyny z monoterapią winorelbiny w populacji 36 chorych na zaawansowanego raka ślinianki wykazało większą skuteczność leczenia skojarzonego. W ramieniu A (16 osób) zastosowano: winorelbiny w dawce 25 mg/m² w dniach 1. i 8. oraz cisplatynę w dawce 80 mg/m² w dniu 1., co 21 dni (min. 3 cykle). W ramieniu B (20 osób) pacjenci otrzymywali winorelbiny w dawce 30 mg/m² co 7 dni (min. przez 9 tygodni). Do badania zakwalifikowano 22 chorych z rozpoznaniem ACC, 9 z GRR, 3 z rakiem nieodróżnionym i po 1 z rakiem śluzowo-naskórkowym oraz mieszanym guzem złośliwym. Zdecydowana większość chorych (32 pacjentów) była wcześniej poddana leczeniu chirurgicznemu i radioterapii uzupełniającej (w tym 5 dodatkowo otrzymywało mitoksantron). Samodzielną chirurgię lub radioterapię zastosowano u 4 chorych. Odsetki CR i PR wynosiły odpowiednio, w ramionach A i B, 19% i 0% oraz 25% i 20%. Stabilizację choroby zaobserwowano u 37% chorych w ramieniu A i 45% w ramieniu B. Mediana CR wyniosła 15 miesięcy (od 6 do ponad 27 mies.). Mediana PR w ramieniu A wyniosła 7,5 miesiąca (od 3 do ponad 11 mies.), a w ramieniu B — 6 miesięcy (3–9 mies.). Odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 37% (ramię A) i 5% (ramię B). Powikłania leczenia występowały częściej u osób otrzymujących schemat z cisplatyną, w stopniu 3. była to przede wszystkim leukopenia. Natomiast w żadnym z ramion nie odnotowano działań niepożądanych w 4. stopniu nasilenia [7].

Kolejnym schematem, którego aktywność badano u pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami ślinianki, było skojarzenie pochodnych platyny (cisplatyny w dawce 70 mg/m² w dniu 2., co 21 dni, lub karboplatyny — AUC w dawce 5 mg/ml/s w dniu 1., co 21 dni) z gemcytabiną (1000 mg/m² w dniach 1. i 8., co 21 dni). Do badania włączono 33 chorych (85% bez wcześniejszej chemioterapii) z rozpoznaniem: ACC — 10 pacjentów, GRR — 8, ZRZ — 5, ŚLN — 4, raka przewodów ślinowych (RPS) — 1, raka gruczolowo-płaskonabłonkowego — 1, raka nieodróżnionego — 4. W grupie 30 chorych możliwe było przeprowadzenie analizy skuteczności zastosowanej terapii. U jednego chorego z rozpoznaniem GRR stwierdzono całkowitą odpowiedź na chemioterapię. Ogólny odsetek PR wyniósł 24% — 2/10 (ACC — 20%), 2/8 (GRR — 25%),

1/5 (ZRK — 20%), 1/4 (ŚLN — 25%), 1/1 (RPS). Mediana czasu trwania obiektywnych odpowiedzi wyniosła 6,7 miesiący (1,3–11,3 miesiąca), a czasu trwania stabilizacji choroby — 6,7 miesiąca (1,8–16,2 mies.). W badaniu obserwowano działania niepożądane 3. stopnia (zakrzepica, wymioty) oraz w stopniu 4. (zakrzepica) [8].

Podjęmowano również próby zastosowania zintensyfikowanych schematów leczenia u pacjentów z nieresekcyjnym/uogólnionym rakiem ślinianki. W badaniu II fazy oceniano skojarzenie 5-fluorouracylu (500 mg/m² w dniach 1.–2.), doksorubicyny (50 mg/m² w dniu 1.), cyklofosfamidu (500 mg/m² w dniu 1.) oraz cisplatyny (40 mg/m²) w cyklach 3–4-tygodniowych. Spośród 17 chorych zakwalifikowanych do badania rozpoznanie GRR stwierdzono u 9, ACC u 7, a ŚLN u 1 pacjenta. Ocena efektywności terapii była możliwa u 16 chorych. Toksyczność związana z leczeniem była duża, zareportowano 2 zgony pacjentów (z powodu neutropenii/posocznicy oraz niewydolności mięśnia sercowego). Tylko jedna osoba z rozpoznaniem GRR miała stwierdzoną CR na leczenie trwającą 68 tygodni. Czas trwania PR obserwowanej u 3 chorych na GRR i 3 na ACC wynosił odpowiednio: 4, 19 i 39 tygodni oraz 24, 52 i 72 tygodnie. Jedna osoba włączona do badania z rozpoznaniem ŚLN uzyskała odpowiedź częściową trwającą 13 tygodni. Mediana trwania odpowiedzi w ogólnej populacji wyniosła 32 tygodnie. U 5 chorych z rozpoznaniem ACC stwierdzono stabilizację choroby i to właśnie w tej grupie obserwowano najdłuższe przeżycia — powyżej 220 i powyżej 216 tygodni. Natomiast mediana przeżycia w populacji badanej wyniosła 72 tygodnie [9].

W populacji azjatyckiej oceniano skuteczność schematu skojarzonego — cisplatyna 60 mg/m² + pirarubicyna 40 mg/m² + cyklofosfamid 400 mg/m² — stosowanego w dniu 1. co 28 dni. Do badania zakwalifikowano 14 chorych (wcześniej nieleczonych systemowo) z rozpoznaniem ACC (6 pacjentów) lub GRR (8). Odpowiedzi częściowe uzyskano u 3 pacjentów z rozpoznaniem GRR (37%). Wśród chorych z rozpoznaniem ACC stwierdzono 1 CR (trwającą przez 37 mies.) oraz 1 PR. Mediana czasu trwania odpowiedzi częściowych dla obu typów nowotworu wyniosła 16 miesięcy (6–20). Regresja zmian nowotworowych widoczna była od 8. tygodnia terapii. U 2 chorych stwierdzono progresję w trakcie leczenia. Schemat (cisplatyna + pirarubicyna + cyklofosfamid) był dobrze tolerowany, a najpoważniejszym zaobserwowanym powikłaniem hematologicznym była leukopenia 2. stopnia [10].

Badania kliniczne nad chemioterapią u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowo-torbielowatego

Do badania II fazy z mitoksantronem włączono 32 chorych na zaawansowanego/uogólnionego ACC

niekwalifikujących się do leczenia miejscowego (chirurgia/radioterapia). Chorzy otrzymywali mitoksantron 1. dnia kursu w dawce 14 mg/m², co 21 dni. Pacjenci otrzymali średnio 6 kursów chemioterapii (zakres 1–22). Odpowiedzi częściowe obserwowano u 4 osób (12%; czas trwania od 3 do 13 mies.), a u 22 (69%) chorych stwierdzono SD trwającą średnio 7,6 miesiąca (2,5–30,5 mies.). Średnie przeżycie wyniosło 18 miesięcy. Najczęstszym działaniem niepożądanym (72%) w 3. i 4. stopniu nasilenia była leukopenia [11].

Chemioterapia oparta na epirubicynie była oceniana w kolejnym badaniu II fazy obejmującym 20 chorych na zaawansowanego/nawrotowego ACC, niekwalifikujących się do leczenia miejscowego. Chorzy otrzymywali wstępnie 8 kursów epirubicyny w dawce 30 mg/m², co tydzień. W przypadku uzyskania korzyści klinicznej (CR, PR, SD) po 4-tygodniowej przerwie otrzymywali ponownie epirubicynę, rozpoczynając od dawki 90 mg/m², zwiększając ją w zależności od funkcji szpiku oraz wydolności wątroby co 21 dni. W przypadku progresji otrzymywali powyższy schemat bez miesięcznej przerwy. Odsetek SD wynosił 50%, a PR trwające 7,5 i 20 miesięcy obserwowano u 2 (10%) chorych. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) wynosiła 16 tygodni (13–250 tygodni), a czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) — 67 tygodni (13–272 tygodnie). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowanym leczeniem systemowym były leukopenia i łysienie [12].

W 1992 roku przeprowadzono nierandomizowane badanie porównujące monoterapię cisplatyną (50–120 mg/m², co 28 dni) ze schematem skojarzonym złożonym z: cisplatyny (20 mg/m² w dniach 1.–5., co 21 dni), doksorubicyny (50 mg/m² w dniu 1., co 21 dni), bleomycyny (30 mg w dniach 1.–5., co 21 dni) w grupie 19 chorych na zaawansowanego ACC. W ramieniu z monoterapią SD obserwowano u 5 chorych (50%) z medianą czasu trwania 6 miesięcy. W ramieniu, w którym zastosowano polichemioterapię, odsetki odpowiedzi i czas ich trwania wynosiły: CR — 11%, 1 chory, 2 lata; PR — 22%, 2 chorych, 6 miesięcy i 6 lat; SD — 55% (mediana czasu trwania stabilizacji — 15 mies.). Progresję od początku leczenia stwierdzono u 1 chorego (11%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z stosowaniem skojarzonego schematu leczenia były: leukopenia 3. stopnia oraz wymioty/nudności 3. i 4. stopnia [13].

Do kolejnego badania II fazy włączono 11 chorych z rozpoznaniem ACC. Wszyscy uczestnicy badania byli już w zaawansowanym stadium choroby. Wcześniejsza terapia obejmowała radykalną resekcję zmiany, 10 osób otrzymywało radioterapię uzupełniającą. Podczas badania chorzy otrzymywali schemat złożony z mitoksantronu (12 mg/m² w dniu 1.) oraz cisplatyny (30 mg/m² w dniach 1.–3.), podawany co 3 tygodnie. Uzyskano 2 PR (14,3%)

Tabela 1. Rak ślinianki — najlepsze odpowiedzi na leczenie oraz zastosowane schematy leczenia

Liczba chorych z określonym rozpoznaniem histopatologicznym	Schematy chemioterapii w badaniu	ORR (%)	Najlepsza odpowiedź w zależności od typu histologicznego ¹	Piśmiennictwo
ŚLN n = 14 GRR n = 17 ACC n = 14	TAX	19	PR — ŚLN PR — GRR	[6]
GRR n = 9 ACC n = 22 GMZ n = 1 RNZ n = 3 ŚLN n = 1	VIN + CIS VIN	44 (VIN + CIS) 20 (VIN)	CR — ACC (VIN + CIS) PR — ACC (VIN) CR — RNZ (VIN + CIS)	[7]
ACC n = 10 GRR n = 8 RZK n = 5 ŚLN n = 4 Inne n = 6	C/KG	27	PR — ACC CR — GRR PR — RZK PR — inne	[8]
ACC n = 7 GRR n = 9 ŚLN n = 1	FDCC	50	PR — ACC CR — GRR PR — ŚLN	[9]
GRR n = 8 ACC n = 6	CPC	36	PR — GRR CR — ACC	[10]
ACC n = 32	MTX	12,5	PR — ACC	[11]
ACC n = 20	EPI	10	PR — ACC	[12]
ACC n = 19	CIS CDB	0 (CIS) 33 (CDB)	CR — ACC	[13]
ACC n = 11 Inne n = 3	MTX + CIS	79	PR	[14, 15]

¹Jeśli informacja była zawarta w artykule

GRR — gruczolakorak; ACC (*adenoid cystic carcinoma*) — rak gruczołowo-torbielowaty; ŚLN — rak śluzowo-naskórkowy; RNZ — rak niezróżnicowany; RZK — rak zrazikowo-komórkowy; GMZ — guz mieszany złośliwy; TAX — paklitaksel w dawce 200 mg/m² w dniu 1., co 21 dni; VIN + CIS — winorelbina w dawce 25 mg/m² w dniu 1. i 8. + cisplatyna w dawce 80 mg/m² w dniu 1., co 21 dni; VIN — winorelbina w dawce 30 mg/m², co 7 dni; C/KG — cisplatyna w dawce 70 mg/m² w dniu 2. lub karboplatyna AUC w dawce 5 mg/ml/s w dniu 1. oraz gemcytabina w dawce 1000 mg/m² w dniu 1. i 8., co 21 dni; FDCC — 5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m² w dniach 1.–2. + doksorubicyna w dawce 50 mg/m² w dniu 1. + cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² w dniu 1. + cisplatyna w dawce 40 mg/m² w dniach 2.–3., co 21–28 dni; CPC — cisplatyna w dawce 60 mg/m² w dniu 1. + pirarubicyna w dawce 40 mg/m² w dniu 1. + cyklofosfamid w dawce 400 mg/m² w dniu 1., co 28 dni; MTX — mitoksantron w dawce 14 mg/m² w dniu 1., co 21 dni; EPI — epirubicyna w dawce 30 mg/m² co 7 dni przez 8 kursów; CIS — cisplatyna w dawce 50–100 mg/m² co 28 dni; CDB — cisplatyna w dawce 20 mg/m² w dniach 1.–5. + doksorubicyna w dawce 50 mg/m² w dniu 1. + bleomycyna w dawce 30 mg w dniach 1.–5., co 21 dni; MTX + CIS — mitoksantron w dawce 12 mg/m² w dniu 1. + cisplatyna w dawce 30 mg/m² w dniach 1.–3., co 21 dni

trwające odpowiednio 27 i 14, a stabilizację u 9 chorych (64,3%). W sumie odsetek korzyści klinicznych (CBR, *clinical benefit rate*) wynosił 79%. Progresa podczas leczenia zaobserwowano u 3 pacjentów (21,4%). Mediana czasu do progresji w grupie badanej wyniosła 15 miesięcy (2–36 mies.), natomiast mediana czasu przeżycia 27 miesięcy (4–54 mies.). Hematologiczne działania niepożądane występujące u pacjentów związane były z mielosupresją i obejmowały neutropenię, leukopenię oraz trombocytopenię [14, 15].

Podsumowanie

Podjęcie próby chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka ślinianki, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego bądź radioterapii, zależy od stanu ogólnego pacjenta oraz nasilenia objawów choroby (ból, obrzęk, duszność). Istnieje ryzyko szybkiej progresji i wystąpienia przerzutów upośledzających czynność narządów trzewnych, w wyniku czego w krótkim czasie może dojść do zgonu chorego. Jednak

najczęściej nawet w zaawansowanym stadium choroby postępuje ona powoli i towarzyszą jej niewielkie dolegliwości. Podejmując decyzję o rozpoczęciu leczenia, należy określić dynamikę choroby, rozpoczęcie terapii zaraz po stwierdzeniu wystąpienia przerzutów wydaje się przedwczesne. Z uwagi na fakt, że raki ślinianki mają charakter nowotworów sierocych, populacje chorych uczestniczących w badaniach klinicznych są bardzo niewielkie. Z tego powodu trudno jest ustalić ostateczne miejsce paliatywnej chemioterapii w leczeniu chorych na zaawansowanego raka ślinianki. Nie ma jednoznacznych wytycznych co do wyboru chemioterapii, jednak wydaje się, że większą skuteczność wykazują schematy złożone, których zastosowanie wiąże się jednak z większą toksycznością leczenia. Przed podjęciem próby terapii systemowej należy ocenić stan ogólny pacjenta i przeanalizować korzyści możliwe do osiągnięcia. Określenie optymalnego wyboru cytostatyków w przypadku poszczególnych rozpoznaw histologicznych raków ślinianki jest trudne, jednak dostępne wyniki pochodzące z niewielkich badań klinicznych (tab. 1) mogą stanowić cenną wskazówkę przy wyborze schematu leczenia. Wydaje się, że zasadne jest stosowanie polichemioterapii opartej na cisplatinie. Liczba pacjentów, u których przeprowadzono weryfikację skuteczności schematów II linii jest znikoma. Tym samym, niezbędne są dalsze badania mające na celu określenie optymalnego schematu i miejsca chemioterapii w zaawansowanym raku ślinianki.

Piśmiennictwo

1. www.onkologia.org.pl/pl/p/7.
2. Kawecki A., Nawrocki S., Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi. W: Krzakowski M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011, Via Medica, Gdańsk 2011; 25–27.
3. Spiro R.H., Huvos A.G.. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. *Am. J. Surg.* 1992; 164: 623–628.
4. Terhaad C.H., 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* 2002; 26: 681–692.
5. van der Wal J.E., Becking A.G., Snow G.B., van der Waal I. i wsp. Distant metastases of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands and the value of diagnostic examinations during follow-up. *Head Neck* 2002; 24: 779–783.
6. Jill Gilbert, Li Y., Harlan A. Pinto i wsp. Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck* 2006; 28: 197–204.
7. Airoldi M., Pedani F., Succo G. i wsp. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer* 2001; 91: 541–547.
8. Laurie S. A., Siu L.L., Winquist E. i wsp. A phase 2 study of platinum and gemcitabine in patients with advanced salivary gland cancer. *Cancer* 2010; 116: 362–368.
9. Dimery I. W., Legha S.S., Shirinian M., Hong W.K. Fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide, and cisplatin combination chemotherapy in advanced or recurrent salivary gland carcinoma. *JCO* 1990; 8: 1056–1062.
10. Tsukuda M., Kokatsu T., Ito K. i wsp. Chemotherapy for recurrent adeno- and adenoidcystic carcinomas in the head and neck. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1993; 119: 756–758.
11. Verweij J., de Mulder P.H.M., de Graeff A i wsp. Phase II study on mitoxantrone in adenoid cystic carcinomas of the head and neck. *Ann. Oncol.* 1996; 7: 867–869.
12. Vermorken J.B., Verweij J., de Mulder P.H.M i wsp. Epirubicin in patients with advanced or recurrent adenoid cystic carcinoma of the head and neck: A phase II study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann. Oncol.* 1993; 4: 785–788.
13. De Dick Haan L., De Mulder P.H.M., Vermorken J.B. i wsp. Cisplatin-based chemotherapy in advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1992; 14: 273–277.
14. Gedlicka C, Schull B, Formanek M. i wsp. Mitoxantrone and cisplatin in recurrent and/or metastatic salivary gland malignancies. *Anticancer Drugs* 2002; 13: 491–495.
15. Laurie S.A., Ho A.L., Fury M.G., Sherman E., Pfister D.G. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 815–824.