

## Maligni tumorji velikih žlez slinavk

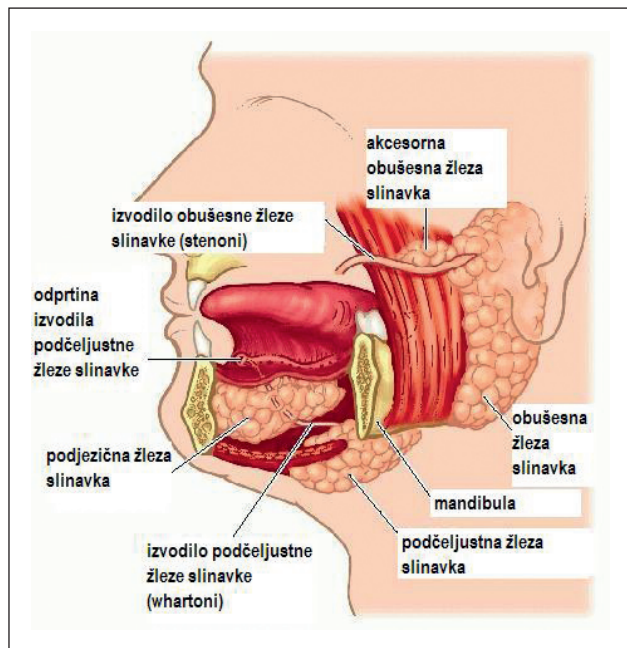
Mirjana Rajer in Primož Stojan

### Izvleček

Maligni tumorji velikih žlez slinavk so redka in raznolika skupina bolezni. V Sloveniji za to obliko raka vsako leto v povprečju zbolijo 8 ljudi. V prispevku so opisani anatomija, epidemiološke in etiološke značilnosti, diagnostični postopek in načela zdravljenja teh tumorjev. V nadaljevanju predstavljamo pregled načina in rezultatov zdravljenja malignih tumorjev velikih žlez slinavk na Onkološkem inštitutu v Ljubljani od 1980 do 2004. Primerjali smo jih z izsledki podobnih raziskav drugod po svetu.

### Uvod

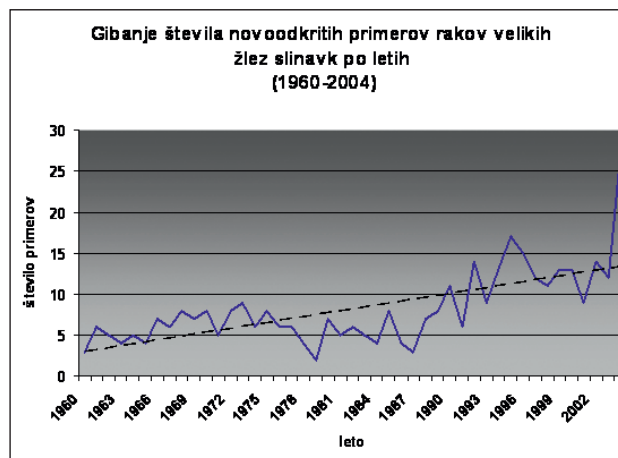
V skupino velikih žlez slinavk uvrščamo parni obušesni žlezi slinavki, ki ležita pred ušesi, parni podčeljustni žlezi slinavki, umeščeni pod čeljustnico, in parni podjezični žlezi slinavki na ustnem dnu. Slika 1 prikazuje anatomijo velikih žlez slinavk.



Slika 1. Velike žleze slinavke (1).

Maligni tumorji velikih žlez slinavk so majhna, klinično in patohistološko raznolika skupina bolezni. Predstavljajo 0,4 % vseh rakov in 3 % rakov glave in vratu. Incidenca je po svetu in pri nas manj kot 1 na 100.000 prebivalcev. Nekoliko pogostejše se pojavljajo pri ženskah kakor pri moških, najpogosteje med 50. in 70. letom. Običajno so prizadete velike obušesne žleze, v 8 % podčeljustne in v manj kot 1 % podjezične žleze slinavke (2–6).

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bilo od 1960 do 2004 na novo odkritih 355 primerov raka velikih žlez slinavk. V povprečju je na leto 8 novih primerov. V navedenem obdobju je za rakom slinavk zbolelo 190 žensk in 165 moških. Slika 2 prikazuje incidenco rakov žlez slinavk v Sloveniji od 1960 do 2004.



Slika 2. Dinamika novoodkritih primerov rakov žlez slinavk v Sloveniji od 1960 do 2004.

### Etiologija in histološka razvrstitev

Rak slinavk je dokaj neraziskana bolezen, zato tudi o etioloških dejavnikih ni veliko podatkov (2, 3, 7). Večje tveganje imajo ljudje, ki so bili v preteklosti izpostavljeni ionizirajočemu sevanju, so družinsko obremenjeni ali zaradi poklica izpostavljeni lesnemu prahu (2, 7). Po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 2005 poznamo 24 histoloških tipov malignih epitelijskih tumorjev žlez slinavk. Najpogostejši so mukoepidermoidni karcinom, adenoidnocistični karcinom, adenokarcinom, maligni mešani tumor, karcinom acinarnih celic in ploščatocelični karcinom (2, 4, 5, 7).

### Diagnostika

Prvi in najpogostejši znak benignih in malignih tumorjev velikih žlez slinavk je oteklina v območju slinavke, ki bolniku navadno sprva ne povzroča težav (4). Pojav simptomov in znakov, kot so bolečina, pareza obraznega živca in drugih živčnih struktur, zraščenaost tumorja s podlago, hitra rast in tipne bezgavke na vratu, kaže na to, da gre za maligni tumor (3, 4). Vraščanje tumorja v mišice žvekalke povzroča trizmus, razraščanje tumorja v retropterigoidni kotanji in prizadetost kosti lobanjske baze pa sta vzrok hudih bolečin in povzročata parezo različnih možganskih živcev (7, 8).

Diagnostični postopek pri bolniku z oteklino v območju ene izmed velikih žlez slinavk začnemo z anamnezo in kliničnim pregledom. Navadno je naslednja preiskava citološka punkcija oteklina s tanko iglo. Glavni namen punkcije je ločiti benigno naravo tumorja od maligne; vsaka podrobnejša opredelitev tkivnega porekla malignoma je dobrodošla, ne pa tudi za načrtovanje zdravljenja. Slikovne preiskave, kot so ultrazvočni pregled (UZ), računalniška tomografija (CT) in magnetnoresonančno slikanje (MR) prizadetega predela in vratu, pokažejo umeščenost tumorja glede na okolne strukture in stanje območnih bezgavk. Pri majhnih, še premakljivih tumorjih slikovne preiskave niso nujne, saj ne spremenijo poteka zdravljenja, ki je vedno, kadar to dopušča bolnikovo splošno stanje, kirurška odstranitev tumorja. Dokončno diagnozo postavimo s histološkim pregledom tkiva odstranjenega tumorja (2, 7). Vloga PET-CT pri tumorjih slinavk še ni jasno določena. FDG (2-fluoro-2deoxy-D glukoza) se kopiči v benignih in v malignih tumorjih, zato jih s preiskavo PET-CT ne moremo natančno razlikovati. Ko je maligna bolezen že potrjena, pa preiskava PET-CT lahko odgovori na vprašanje, ali je bolezen sistemske razširjena (8).

## Zdravljenje

### Kirurgija

Prvo zdravljenje operabilnih tumorjev je operacija. Mutilantne operacije iz preteklosti so izpodrinile manj obsežne operacije, ki skušajo ohraniti strukture v okolici tumorja oz. prizadete žleze (5, 6). Odstranitev območnih bezgavk je indicirana vedno, kadar so te tipno povečane, pa tudi pri bolnikih z netipno povečanimi območnimi bezgavkami, kadar so infiltrirane v skladu z radiološkimi merili ali pa na to navajajo nekatere lastnosti tumorja, povezane z večjo verjetnostjo zasevanja. Odstranitvi vratnih bezgavk navadno sledi pooperativno obsevanje vratu, ki pa je omejeno le na operirano stran (2–8).

### Obsevanje

Specifične indikacije za pooperativno obsevanje predela, kjer je ležal tumor, so:

- ostanek tumorja po operaciji (mikroskopski ali makroskopski ostanek),
- lokalno napredovali tumorji stadijev T3 in T4,
- prizadetost globokega lobusa obušesne slinavke (tudi v primeru manjših tumorjev je radikalnost operacije praviloma vprašljiva),
- visok histološki gradus,
- ekstrakapsularno širjenje/raztros tumorja (angl. tumor spillage),
- recidivni tumorji,
- prizadetost območnih bezgavk,
- perinevralna in/ali perivaskularna invazija (2, 5, 7).

Če so bile poleg tumorja odstranjene še bezgavke na vratu, obsevanju predela primarnega tumorja priključimo še obsevanje operirane strani vratu (2–8).

Pri pooperativnem obsevanju je skupni odmerek 56 do 60 Gy, dnevni odmerek pa 1,8 do 2 Gy. Obsevanje traja 6 do 7 tednov (9). Izjema so bolniki z nepopolno odstranjenimi tumorji, ki potrebujejo večje odmerke, saj je pri njih verjetnost pojava lokalne ponovitve bolezni večja (2). Kadar obsevamo s paliativnim namenom, so dnevni odmerki večji, skupni odmerek pa manjši. Namen tega obsevanja je odpraviti oz.

zmanjšati težave, ki jih povzroča tumor ali njegovi zasevki (8).

### Kemoterapija in tarčna zdravila

Vloga kemoterapije je pri tej vrsti tumorjev še vedno omejena na metastatsko bolezen ter na primere lokalne in območne ponovitve bolezni, kadar so vsi drugi načini zdravljenja že izčrpani. Standardne kemoterapevtske kombinacije ni, kar kaže na neučinkovitost poznanih sistemskih terapevtikov pri tej bolezni (2, 3, 6, 10). V novejšem času prihajajo v ospredje raziskave, ki vključujejo tarčna zdravila. Njihov cilj je odkriti nepravilnosti na molekularni ravni, ki vodijo v nastanek raka slinavk (10, 11).

### Prognostični dejavniki

Petletno preživetje bolnikov z rakom velikih žlez slinavk se po navedbah večjih raziskav iz tujine giblje med 30 % in 85 %. Odvisno je od več dejavnikov (12): stadija bolezni, histološkega tipa tumorja (najugodnejšo prognozo imajo bolniki z mukoepidermoidnimi karcinomi, najslabšo pa bolniki z malignimi tumorji) in stopnje diferenciacije. Novejše raziskave so vrednotile tudi napovedno vrednost nekaterih genetskih oz. molekularnih napovednih dejavnikov; slabšo prognozo imajo bolniki s tumorji, ki imajo višjo raven izraženosti p53 in HER 2 (2, 10, 11).

### Naša raziskava

V retrospektivni raziskavi smo se namenili analizirati rezultate zdravljenja bolnikov z malignimi tumorji velikih žlez slinavk, ki so bili obravnavani in zdravljeni na Onkološkem inštitutu od 1980 do 2004. Zaradi pomanjkljive ali izginule dokumentacije smo uspeli vključiti le 147 izmed 221 bolnikov, ki so bili v navedenem obdobju obravnavani v naši ustanovi.

### Lastnosti bolnikov in tumorjev

Razporeditev med spoloma je bila enakomerna: 75 (51 %) je bilo žensk in 72 (49 %) moških. Ob postavitvi diagnoze je imel najmlajši bolnik 7 let, najstarejši pa 89 let. Povprečna starost bolnikov je bila 58,1 leta.

Značilnost	Št. bolnikov (%)
Stadij I	27 (18,4)
Stadij II	42 (28,6)
Stadij III	39 (26,5)
Stadij IV	39 (26,5)
Histopatološki gradus*	
1	42 (33,6)
2	28 (22,4)
3	43 (34,4)
Ni podatka	12 (9,6)
Kirurški robovi*	
R0	81 (64,8)
R1	26 (20,8)
R2	8 (6,4)
Ni podatka	10 (8)
*Zdravljeni z operacijo.	

**Tabela 1.** Značilnosti tumorjev in zdravljenja.

Najpogosteje so bile prizadete obušesne (N = 116, tj. 78,9 %), redkeje podčeljustne (N = 27, tj. 18,4 %) in najredkeje podjezične (N = 4, tj. 2,7 %) žleze slinavke. Najpogostejši histološki tip tumorja je bil mukoepidermoidni karcinom (34 %), sledila sta mu adenoidnocistični karcinom (30 %) in adenokarcinom (28 %). Drugih histoloških tipov je bilo manj. Histopatološko potrjene zasevke v območnih bezgavkah je imelo 33 izmed 125 operiranih bolnikov (67,4 %). V tabeli 1 prikazujemo nekatere značilnosti tumorjev in zdravljenja.

Dejavnik		Število	5-letno preživetje	P-vrednost
Splošno stanje				
	dobro	125	67,9 %	0,01
	slabo	22	53,0 %	
Starost				
	> 60 let	69	53,6 %	0,003
	≤ 60 let	78	78,0 %	
Prizadeta žleza				
	obušesna	116	68,8 %	NZ (0,76)
	podčeljustna	27	59,0 %	
	podjezična	4	50,0 %	
Skupni stadij				
	SI	27	86,5 %	0,00
	SII	42	83,2 %	
	SIII	39	70,0 %	
	SIV	39	33,5 %	
Histološki tip				
	mukoepidermoidni	34	59,8 %	0,03
	adenoidnocistični	30	79,1 %	
	adeno	28	46,2 %	
	aktinični	19	78,6 %	
	drugo	36	80,0 %	
Stopnja diferenciacije*				
	G1	42	86,8 %	0,00
	GII	28	74,7 %	
	GIII	43	45,8 %	
	ni podatka	12		
Način zdravljenja				
	operacija	32	65,4 %	0,000
	operacija + pooperativno obsevanje	93	77,0 %	
	obsevanje ± kemoterapija	18	23,9 %	
	sistemsko zdravljenje	1	–	
	brez zdravljenja	3	–	
NZ – razlika ni statistično značilna *Zdravljeni z operacijo.				

**Tabela 2.** Od bolezni odvisno preživetje, glede na uveljavljene dejavnike tveganja.

#### Zdravljenje

Bolniki so bili zdravljeni bodisi z operacijo (32 bolnikov, 21,8 %), operacijo in pooperativnim obsevanjem (93 bolnikov, 63,3 %) bodisi samo z obsevanjem (18 bolnikov, 12,2 %). Kemoterapijo kot prvo zdravljenje je prejel 1 bolnik, 3 bolnike pa so zaradi slabega splošnega stanja zdravili le nespecifično,

podporno.

#### Rezultati zdravljenja

Vseh lokalnih ponovitev bolezni je bilo 28 (19,1 %), ponovitev bolezni kjer koli (lokalno in/ali območno in/ali drugod v telesu) pa 46 (31,3 %). Zaradi napredovanja bolezni oz. njenih posledic je umrlo 41 (27,9 %) bolnikov. Največ, 21 (51,2 %) bolnikov je umrlo v prvih 2 letih po postavitvi diagnoze. Pet- in desetletno preživetje, odvisno od bolezni, sta bili 66,7-odstotno in 57,6-odstotno. Vpliv nekaterih dejavnikov na preživetje je prikazan v tabeli 2.

#### Sklepi

Temeljni težavi pri raziskavah malignih tumorjev žlez slinavk v svetu in pri nas sta majhna incidenca teh tumorjev in njihova histološka raznovrstnost, ki vpliva na razlike v biološkem poteku in s tem tudi na razlike v uspešnosti zdravljenja. Zato so slabo raziskani in je večina zbranih podatkov pridobljena v retrospektivnih raziskavah (12–15). Pet- in desetletno od bolezni odvisno preživetje naših bolnikov sta bili 66,7-odstotno in 57,6-odstotno. Ti rezultati so primerljivi z navedbami tujih avtorjev: za primer navajamo raziskavo Northa in sodelavcev iz John's Hopkins Hospital iz Baltimora, ZDA, kjer sta ti vrsti preživetja znašala 64 % in 52 % (13). S podrobnejšo analizo podskupin smo ugotovili, da so zaradi bolezni pogosteje umirali starejši bolniki in bolniki v slabem splošnem stanju. Ti bolniki velikokrat niso sposobni za agresivno onkološko zdravljenje (operacija v splošni anesteziji in dolgotrajno obsevanje), zato se zdravijo z manj agresivnimi oblikami, kar praviloma daje slabše rezultate. Pomemben dejavnik pri tej vrsti preživetja je bil tudi stadij bolezni. Po pričakovanju so bili rezultati zdravljenja napredovalih tumorjev slabši, kar ugotavljajo tudi v številnih drugih raziskavah (1, 7, 16). Za pomembna dejavnika sta se izkazala tudi histopatološki gradus in tip tumorja. Po navedbah v literaturi naj bi imeli najboljšo prognozo bolniki z mukoepidermoidnim karcinomom, vendar so v našem primeru najdlje živeli bolniki z adenoidnocističnim karcinomom. Sklepamo, da je bilo tako zato, ker je bilo v skupini mukoepidermoidnih karcinomov več slabo diferenciranih tumorjev (7). Statistično pomemben dejavnik je bil tudi način zdravljenja: najboljše preživetje so imeli bolniki, ki so bili zdravljeni z operacijo in s pooperativnim obsevanjem.

Čeprav se v zadnjem obdobju uspešnost zdravljenja malignih tumorjev velikih žlez slinavk ni pomembno spremenila, pa je treba poudariti napredek v kirurških tehnikah in radioterapiji. Z manj agresivnim kirurškim pristopom in natančnejšim obsevanjem, ki vključuje s CT podprto načrtovanje obsevanja oz. sodobne 3-dimenzionalne konformne tehnike z IMRT (intenziteto modulirajočo radioterapijo, angl. Intensity Modulated Radiotherapy) na čelu, se je mutilantnost terapevtskih postopkov močno zmanjšala. Manj je kozmetičnih in funkcionalnih okvar, ki pomembneje krnijo kakovost bolnikovega življenja, kar je z bolnikovega gledišča ravno tako pomembno kot učinkovitost zdravljenja. Zaradi retrospektivne narave naše raziskave tega žal nismo mogli potrditi tudi pri slovenskih bolnikih s to vrsto malignih tumorjev.

#### Viri

1. The free dictionary: [www.thefreedictionary.com](http://www.thefreedictionary.com).
2. Terhaard CH. Salivary glands. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, Wazer DE, Freeman C, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. 5th ed. 2008 Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. p. 976–96.

3. B. Spiro RH, Dubner S. Salivary gland tumors. *Curr Opin Oncol* 1990; 2: 589–95.
4. C. Witt RL. Major salivary gland cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13: 113–27.
5. D. Spiro RH. Management of malignant tumors of the salivary glands. *Oncology* 1998; 12: 671–80.
6. E. Forastiere AA, Ang K, Brizel D, Brockstein BE, Dunphy F, Eisele DW, et.al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Head and neck cancer; 2009. www.nccn.org
7. Sessions RB, Harrison LB, Forastiere AA. Cancers of the head and neck. In: DeVita VT, Rosenberg SA, Hellman S, editors. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 6th ed. 2001 Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. p. 886–97.
8. Chong LM, Armstrong JG. Tumors of the salivary gland. In: Liebel SA, Philips TL, editors. *Textbook of radiation oncology*. 2th ed. 2004 Elsevier, Philadelphia. p. 699–730.
9. Armstrong, JG, Harrison LB, Spiro RH, Fass DE, Strong EW; Fuks ZY. Malignant tumors of mayor salivary gland origin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 290–96.
10. Prenen H, Kimpe M, Nuyts S. Salivary gland carcinomas: Molecular abnormalities as potential therapeutic agents. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 70–4.
11. Surakanti SG, Agulnik M. Salivary gland malignancies: The role for chemotherapy and molecula targeted agents. *Sem Oncol* 2008; 2: 309–19.
12. Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH, Fass DE, Strong EW, Fuks ZW. Obsrevations on the natural history and treatment of recurrent major salivary gland cancer. *J Surg Oncol* 1990; 44: 138–41.
13. North CA, Lee DJ, Piantadosi S, Zahurak M, Johns M. Carcinoma of the maior salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 1319–26.
14. Therklidsen MH, Christensen M, Andersen L, Schiodt T, Hansen HS. Salivary gland carcinomas. *Acta Oncol* 1998; 37: 701–13.
15. Rinaldo A, Shaha AR, Pellitteri PK, Bradley PJ, Ferlito A. Management of malignant sublingual salivary gland tumors. *Oral Oncol* 2004; 40: 2–5.
16. Ozawa H, Tomita T, Sakamoto K, Tagawa T, Fujii R, Kanzaki S, et.al. Mucoepidermoid carcinoma of the head and neck: linal analysis of 43 patients. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 414–8.