

# RAK ŽLEZ SLINAVK

*Primož Strojan*

**Povzetek.** Tumorji žlez slinavk so pri človeku redka bolezen; še redkejši so njihovi maligni tumorji. Bolj kot njihov klinični pojav je zanimiva njihova izjemna histološka heterogenost, ki mnogokrat ne dovoljuje natančne histopatološke opredelitve. Osnovni diagnostični postopek je pri tumorju žleze slinavke sicer preprost, ker je področje lahko dostopno in v splošnem dobro pregledno. Za ozdravljenje poskrbi popolna kirurška odstranitev tumorja oziroma prizadete žleze, v izbranih primerih tudi področnih bezgavk na vratu. Radioterapija je indicirana, kadar je verjetnost ponovitve bolezni po operaciji večja, ko je tumor nemogoče kirurško odstraniti, pri bolnikih v slabem splošnem stanju ali kadar ne dovolijo operacije. Učinkovite sistemske terapije ni. V prispevku so opisane osnovne značilnosti tumorjev žlez slinavk (epidemiologija, etiologija, naravni potek bolezni), diagnostični in terapevtski postopki ter predstavljeni podatki za Slovenijo.

## UVOD

Tumorji žlez slinavk so redki. Klinično so izjemno heterogena skupina neoplazem, izmed katerih je le okoli petina malignih. Mednje prištevamo tumorje velikih in malih žlez slinavk – parnih obušesnih (parotidnih), podčeljustnih (submandibularnih) in podjezičnih (sublingvalnih) žlez kot tudi drobnih submukoznih žlezic kjer koli v zgornjem prebavnem in dihalnem traktu. Večina, 85 % tumorjev vznikne v obušesnih žlezah slinavkah, kjer so 10-krat pogostejši kot v podčeljustni žlezi ali malih žlezah slinavkah, in 100-krat pogostejši kot v podjezični žlezi. Najpogostejše mesto vznika tumorjev malih žlez slinavk je trdo nebo, kjer izraste 50 % teh tumorjev (1).

Delež malignih tumorjev se spreminja glede na mesto rasti. Medtem ko je malignih le 25 % tumorjev obušesnih žlez, 50 % tumorjev podčeljustnih žlez in  $\geq 65$  % tumorjev malih žlez slinavk, so maligni praktično vsi ( $> 90$  %) tumorji v podjezičnih žlezah. Večina malignih tumorjev obušesnih žlez raste v povrhnjem režnju; pri otrocih je malignih več kot polovica tumorjev te žleze (pri odraslih le 15–25 %) (1).

## POGOSTOST IN ETIOLOGIJA

Letna incidenca vseh tumorjev žlez slinavk znaša 2,5–3 nove primere na 100.000 prebivalcev, kar pomeni za Slovenijo okoli 60 novih primerov na leto oziroma 12 primerov z značilnostmi malignih tumorjev. Slednjih je manj kot 0,3 % vseh primerov raka pri človeku in okoli 3–4 % primerov raka glave in vratu (2, 3).

Trenutno ne moremo nobenega dejavnika prepričljivo povezati z nastankom tumorjev žlez slinavk. Tobak in alkohol kot tradicionalna etiološka dejavnika pri ploščatoceličnem karcinomu glave in vratu pri nastanku tumorjev žlez

slinavk nimata nikakršne vloge. Zvezo različne jakostne stopnje so našli med nastankom teh tumorjev in obsevanjem področja glave in vratu zaradi benignih sprememb (akne, tinea capitis), z obsevanjem preživelih po eksploziji atomskih bomb na Japonskem ter z izpostavljenostjo nekaterim snovem na delovnem mestu (v gumarski, kleparski in lesni industriji, rudnikih azbesta). Vpletenost v nastanek tumorjev žlez slinavk pripisujejo – z različno stopnjo zanesljivosti – tudi nekaterim virusom: človeškemu virusu imunske pomanjkljivosti tipa 1, človeškemu virusu papiloma tipa 16 in tipa 18, poliomavirusu in virusu Epstein-Barr. Pri Inuitih z Arktike je bila opisana tudi povezava raka dojke pri ženskah s pomanjkanjem vitaminov A in C v hrani (1).

## **KLINIČNA SLIKA, DIAGNOSTIČNI POSTOPEK IN RAZVRSTITEV**

Tumor žleze slinavke se lahko pojavi v katerem koli starostnem obdobju in pri obeh spolih. Tipični bolnik z benignim tumorjem je 40-letnik, medtem ko je povprečna starost bolnika z malignim tumorjem 55 let; med spoloma ni razlik (1).

Prvi zank bolezni velikih žlez slinavk je neboleča zatrdlina (4). Z rastjo tumorja se večja pritisk na okolna tkiva, čemur lahko sledi sprva občasna, nato pa stalna bolečina. Odvisno od lege tumorja se zaradi pritiska oziroma prerasčanja posameznih možganskih živcev, kar kaže na maligno naravo tumorja, pojavijo nezmožnost mimike oziroma premikanja ene strani obraza, rame ali jezika, trizmus (tumorji v obušesni žlezi, prizadetost VII., IX. in XII. živca ali vraščanje v pterigidne mišice); istostransko zmanjšana občutljivost v področju spodnjih zob, spodnje ustnice in dlesni, nezmožnost premikanja ustnega dela jezika, motorična prizadetost obraza (tumorji v podčeljustni žlezi, prizadetost 3. veje V. možganskega in živcev XII in VII); istostranska izguba senzibilitete jezika (tumorji v podjezični žlezi, prizadetost 3. veje V. živca). Iz navedenega sledi, da je sestavni del pregleda bolnika z oteklino v področju žleze slinavke poleg natančnega ogleda in palpacije (bimanualne; za oceno velikosti, konsistence in premakljivosti od okolnih struktur oziroma kože) tudi pregled statusa sosednjih možganskih živcev.

Manjši tumorji žlez slinavk so zaradi lahke dostopnosti palpaciji redko predmet radiološke obdelave. Pri večjih tumorjih, recidivih, sumu na vraščanje v globoki reženj obušesne žleze in morebitnih nevroloških izpadih, ki običajno nakazujejo maligno naravo procesa, je umestno vsaj ultrazvočno (UZ) slikanje; pri tumorjih žlez slinavk sta slikovni preiskavi izbire računalniška tomografija (CT) ali magnetnoresonančno slikanje (MR), ki sta komplementarni preiskavi. Pozitronska emisijska tomografija (PET) običajno ne zveča natančnosti oceni lokalne razširjenosti bolezni (4).

Z nobeno od navedenih slikovnih metod pa ne moremo razlikovati benignih od malignih tumorjev. Za tovrstno opredelitev je treba narediti aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, katere občutljivost in specifičnost glede razpoznavne malignih značilnosti v citološkem vzorcu znašata > 90 % oziroma > 95 %. Preiskava omogoča tudi razlikovanje primarnih od metastatskih malignih tumorjev slinavk, kar je pomembno zaradi odločitve o potrebnih dodatnih diagnostičnih preiskavah (4).

Čeprav je zasevanje v področne bezgavke na vratu in v oddaljene organe v prvi vrsti odvisno od histološkega tipa tumorja, sodi v standardni nabor preiskav pri bolnikih s tumorjem žleze slinavke še pregled hematoloških in biokemičnih parametrov, UZ pregled vratu in rentgensko slikanje prsnih organov. Te preiskave glede na klinično sliko in histološki tip tumorja po potrebi dopolnjuje CT prsnega koša, UZ/CT trebuha in scintigrafija skeleta in/ali PET (4). Rezultati retrospektivnih raziskav kažejo, da je verjetnost zasevanja v področne bezgavke manjša od verjetnosti za hematogeno širjenje in znaša pri malignih tumorjih obušesnih žlez (vsi histološki tipi) 18 %, pri malignih tumorjih podčeljustnih/podjezičnih žlez pa 28 %. Oddaljeni zasevki se najpogosteje pojavijo v pljučih, kosteh in jetrih: incidenca znaša pri tumorjih malih žlez slinavk 25 %, pri bolnikih z adenoidnocističnim karcinomom pa kar 50 % (1).

Stadij tumorjev velikih žlez slinavk ugotovimo po rezultatih navedenih preiskav in v skladu s pravili razvrstitvenega sistema TNM Mednarodne zveze za boj proti raku (*International Union Against Cancer – UICC*) (5).

## HISTOLOŠKI TIPI

Tumorji žlez slinavk so histološko izjemno heterogena skupina bolezni, še posebej maligni tumorji, in so lahko epitelijskega, mezenhimskega ali limfatičnega porekla. Prav zato je citološka opredelitev tkivnega porekla teh tumorjev nezanesljiva. Odločilen je histopatološki pregled odstranjenega tkiva, pri čemer se je treba zavedati dilem pri opredeljevanju histološkega tipa tumorja, ki so posledica kompleksnosti sedanje klasifikacije, redkosti številnih histoloških entitet in možne hkratne najdbe več tkivnih komponent v istem tumorju. Večino malignih tumorjev lahko razvrstimo v dve večji skupini: malo maligne (*low-grade*) in zelo maligne (*high-grade*) tumorje (6).

Najpogostejši histološki tipi malignih tumorjev žlez slinavk so mukoepidermoidni karcinom, adenokarcinom, karcinom eks-pleomorfni adenom, adenoidnocistični karcinom, karcinom aciničnih celic in ploščatocelični karcinom (6). Pogostost posameznih tipov se razlikuje glede na žlezo (tabela 1).

Tabela 1. Pogostost malignih tumorjev žlez slinavk glede na histološki tip in njihove značilnosti (povzeto po 7–10)

Histološki tip	Lokacija [%]			Značilnosti	Preživetje [%]
	velike žleze	male žleze	skupaj		
<b>Mukoepidermoidni karcinom</b>	21–29	48–53	33	10 % vseh tumorjev slinavk, najpogosteje v obušesni slinavki	5-letno: malo maligni, 76–95 hudo maligni, 30–50
<b>Adenokarcinom (brez drugih oznak)</b>	8–17	4–5	5	stopnja malignosti sovpada s preživetjem	5-letno: 76–85
<b>Karcinom eks pleomorfni adenom</b>	15	1–2	9	transformacija iz benignega pleomorfnega adenoma v karcinom pri 5 % primerov, področni zasevki v 25 % in oddaljeni zasevki v 26–32 %	10-letno: 23–30
<b>Adenoidnocistični karcinom</b>	11–16	15–23	24	tendenco perinevralnega širjenja in zasevanja v pljuča, dolgotrajno (10–20 let) preživetje tudi v primerih metastatske bolezni	5-letno: 50–90 10-letno: 30–67 15-letno: 25
<b>Karcinom acinarnih celic</b>	14–17	1–4	7–17	malo maligni tumor, najpogosteje v obušesni slinavki, področni zasevki v 5–10 %, pljučni zasevki kasno v poteku bolezni	zaradi tumorja umre 16 % bolnikov
<b>Nediferencirani &amp; ploščatocelični karcinom</b>	13–23	≤ 1	11	primarni tumorji izjemno redki, po večini gre za zasevke karcinoma kože skalpa ali obraza v obušesno slinavko	5-letno: 24 10-letno: 18

## MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

Popolna kirurška odstranitev primarnega tumorja in – glede na rezultate preiskav oziroma histološki tip tudi področnih bezgavk na vratu – je zdravljenje izbire. Kot pri drugih rakah je tudi pri tumorjih žlez slinavk pogoj, da bolniku priporočimo to vrsto zdravljenja, možnost popolne odstranitve vsega malignega tkiva ob še sprejemljivih okvarah funkcij in sprejemljivem videzu. Poškodbi oziroma resekciji so izpostavljeni predvsem VII. živec in spodnja čeljustnica, pri operaciji na vratu tudi XI. živec, pri čemer velja vodilo, da žrtvujemo te (in druge) strukture, le kadar so preraščene z malignim tkivom (4).

Obsevanje po operaciji je nujno, kadar je verjetnost ponovitve bolezni velika – po nepopolni odstranitvi tumorja (tesni, mikroskopsko ali makroskopsko infiltrirani kirurški robovi), pri velikih tumorjih T4 (vraščanje v kožo, kostne in živčne strukture, preraščanje žlezne kapsule z invazijo v okolna ekstraparenhimska tkiva), pri zelo malignih tumorjih, zasevkih v področnih bezgavkah, raztrosu tumorskih celic med operacijo, po operaciji recidivnega tumorja. Samo radioterapijo uporabimo pri neoperabilnih tumorjih ali pri bolnikih, katerih splošno stanje ne dovoljuje večjega kirurškega posega v splošni anesteziji ali če ga bolnik ne dovoli. Intenzivnost radioterapije je odvisna od namena zdravljenja: lahko je paliativna (z zmanjšanjem tumorske mase poskušamo zmanjšati/odpraviti znake in simptome, ki jih povzročajo), lahko pa bolnika obsevamo z namenom ozdravitve (4). Tudi pri obsevanju – tako kot pri operaciji – si prizadevamo, da bi zdravljenje bolniku povzročilo čim manj težav, kar nam z uporabo sodobnih obsevalnih tehnik (tridimenzionalno konformno obsevanje, intenzitetno modulirana radioterapija – IMRT, volumetrično modulirana ločna terapija – VMAT) v precejšnji meri tudi uspeva (11, 12). Vrsta in predvsem intenzivnost stranskih učinkov je odvisna od lege tumorja, velikosti visokodoznega volumna in prejete doze, ki se pri paliativno obsevanih giblje med 20 in 30 Gy oziroma med 56 in 70 Gy pri obsevanih z namenom ozdravitve. Najpogostejši stranski učinki so vnetje kože in sluznic obsevanega področja, kserostomija in težave s požiranjem (pogosto povzročene že z operacijsko poškodbo/odstranitvijo žleze oziroma priležnega dela požiralnega aparata), osteonekroza, sindrom suhega očesa, okvara sluha, manj verjetno pa lahko obsevanje povzroči nekrozo mehkih tkiv ali obsevanega dela možganov (4).

Za večino histoloških tipov tumorjev ne poznamo učinkovitega sistemskega zdravljenja. Izjema so zasevki ploščatoceličnega karcinoma ali primarni adenokarcinomi žlez slinavk. Kot najučinkovitejša izmed monoterapevtikov sta se izkazala cisplatin in paklitaksel; kombinacije sistemskih terapevtikov večajo delež odzivov na zdravljenje, ne daljšajo pa preživetja. Več uspeha si obetamo od novejših generacij bioloških agensov (13).

## PODATKI ZA SLOVENIJO

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je med letoma 1960 in 2008 v Sloveniji za *malignim tumorjem velikih žlez slinavk* zbolelo 416 bolnikov (214 žensk in 202 moška), kar pomeni v povprečju 8,5 bolnikov na leto (14).

Podrobnejša analiza uspešnosti zdravljenja za obdobje 1980–2004 je pokazala, da je v tem obdobju zbolelo v Sloveniji 238 bolnikov, izmed katerih je bilo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani obravnavanih 221 bolnikov (15). Po izključitvi bolnikov z limfomom, benignim tumorjem in takih z nepopolno dokumentacijo je bilo retrospektivno analiziranih 147 primerov. Najmlajši bolnik je imel 7 let in najstarejši 89 let (povprečna starost 58 let); 52 % je bilo žensk in 48 % moških. Obušesna slinavka je bila prizadeta pri 78,9 % bolnikov, podčeljustna pri 18,4 % in podjezična pri 2,7 %. Težave, ki bi bile lahko posledica rasti tumorja, so bolniki opazili od 1 meseca do 30 let pred prvim pregledom pri zdravniku. Tankoigelnna biopsija je bila v diagnostičnem postopku uporabljena pri 84 % primerov. Najpogostejši tkivni tipi tumorjev so bili: mukoepidermoidni (23,1 %), adenoidnocistični (20,4 %), adenokarcinom (19 %), karcinom acinarnih celic (12,2 %), maligni mešani tumor (8,2 %) in nediferencirani/ploščatocelični karcinom (8,1 %); citološko/histološko neopredeljena sta bila 2 primera (1,4 %). Pri 18,4 % bolnikov je bil stadij bolezni opredeljen s TNM I, pri 28,6 % TNM II, medtem ko je bila bolezen stadijev III in IV pri po 26,5 % bolnikov (13).

Bolniki so bili zdravljeni samo z operacijo (21,8 %), operacijo in pooperacijskim obsevanjem (63,3 %) ali samo z radioterapijo (12,2 %); kemoterapijo s paliativnim namenom je prejel en bolnik, samo podporno zdravljenje trije bolniki. Pri 14 izmed 98 bolnikov (14,3 %), ki so bili operirani zaradi tumorja v obušesni slinavki, je bila poleg žleze odstranjena tudi ena ali več okolnih struktur, pri 26 bolnikih (26,5 %) pa je bil prekinjen VII. živec. Področne bezgavke na vratu so bile odstranjene pri 68 izmed 125 operiranih bolnikov (55,4 %). Področne bezgavke so bile obsevane pri 75 od 111 bolnikov (67,6 %), ki so bili zdravljeni (samo/tudi) z radioterapijo. Ob sistemskem razsoju je 7 bolnikov prejelo kemoterapijo in 2 bolnika hormonsko terapijo.

Ob koncu raziskave, ko je znašal povprečni čas sledenja 3,8 let (razpon 0–25 let), je bilo 5-letno preživetje brez lokalne ponovitve bolezni 72,1-odstotno, 10-letno preživetje pa 65,8-odstotno; preživetji brez ponovitve bolezni kjer koli sta dosegali 57,5 oziroma 62,1 %; za bolezen specifični preživetji 66,7 oziroma 57,6 %, celokupni pa 48,7 % oziroma 30,2 %.

## ZAKLJUČEK

Enako kot pri drugih tumorjih velja tudi pri tumorjih žlez slinavk, da zgodnja diagnoza pomeni boljše možnosti za zdravljenje z manj stranskimi učinki in

večjo verjetnost za ozdravitev. Zato naj bodo naporu prosvetnih in predvsem zdravstvenih delavcev usmerjeni v osveščanje laične javnosti, da oteklina, ki ne izgine spontano, zahteva strokovno obravnavo. Še posebej zato, ker so ti tumorji redki in čeprav je le manjši del med njimi malignen. Le tako bodo rezultati zdravljenja tudi na tem področju slovenske onkologije lahko primerljivi z rezultati v bolj razvitih evropskih državah.

## LITERATURA

1. Foote RL, Olsen KD, Bonner JA, Lewis JE. Salivary gland cancer. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. *Clinical radiation oncology*. Philadelphia: Elsevier, 2007: 781–99.
2. Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumours. *Oral Dis* 2001; 8: 229–40.
3. Van Dijk BAC, Gatta G, Capocaccia R, Pierannunzio D, Strojjan P, Licitra L. The RARE-CARE working group. Rare cancers of the head and neck area in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48: 783–96.
4. Strojjan P, Šmid L, Zakotnik B. Raki glave in vratu. In: Novaković S, Hočevar M, Jezeršek Novaković B, Strojjan P, Žgajnar J, editors. *Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009: 254–71.
5. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010: 54–7.
6. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World health organization classification of tumours: Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press, 2005; 209–81.
7. Wahlberg P, Anderson H, Björklund A, Möller T, Perfekt R. Carcinoma of the parotid and submandibular glands – a study of survival in 2465 patients. *Oral Oncol* 2002; 38: 706–13.
8. Yih WY, Kratochvil FJ, Stewart JC. Intraoral minor salivary gland neoplasms: Review of 213 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 805–10.
9. Buchner A, Merrell PW, Carpenter WM. Relative frequency of intra-oral minor salivary gland tumors: A study of 380 cases from northern California and comparison to reports from other parts of the world. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 207–14.
10. Jones AV, Craig GT, Speight PM, Franklin CD. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol* 2008; 44: 407–17.
11. Strojjan P, Verk T, Hudej R. Intenzitetno modulirano obsevanje (IMRT) zdaj tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. *Onkologija* 2010; 14: 92–6.
12. Peterlin P, Kuduzović E, Strojjan P. VMAT – volumetrična modulirana ločna terapija. *Onkologija* 2012; 16: 33–9.
13. Surakanti SG, Agulnik M. Salivary gland malignancies: The role for chemotherapy and molecular targeted agents. *Semin Oncol* 2008; 2: 309–19.
14. *Rak v Sloveniji 2008*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2011.
15. Rajer M. Rezultati zdravljenja malignih tumorjev velikih žlez slinavk na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v letih 1980–2004. [magistrska naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, 2009.