



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ana-Marija Svorcina

TUMORI MALIH ŽLIJEZDA SLINOVNICA

Diplomski rad

Zagreb, 2017.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ana-Marija Svorcina

TUMORI MALIH ŽLIJEZDA SLINOVNICA

Diplomski rad

Zagreb, 2017.

Rad je ostvaren u: Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zavod za oralnu kirurgiju

Mentor rada: Mato Sušić, prof. dr. sc., Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet

Lektor hrvatskog jezika: Maša Plešković, prof. hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Filip Car, prof. engleskog jezika i književnosti

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Prof. dr. sc. Mato Sušić
2. Doc. dr. sc. Dragana Gabrić
3. Prof. dr. sc. Vanja Vučićević-Boras

Datum obrane rada: 14.07.2017.

Rad sadrži: 36 stranica

2 tablice

1 CD

Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvaljujem svojem dragom mentoru prof.dr.sc. Mati Sušiću na pomoći, podršci i stručnim savjetima tijekom studija i izrade ovog diplomskog rada.

Hvala kolegama na pomoći u prikupljanju literature.

Zahvaljujem mojoj obitelji koja mi je bila potpora tijekom cijeloga mojeg obrazovanja.

Velika hvala i svim mojim prijateljima.

Tumori malih žlijezda slinovnica

Sažetak

Žlijezde slinovnice egzokrine su žlijezde koje proizvode i izlučuju slinu. Razlikujemo 3 velike, parne žlijezde slinovnice: doušna žlijezda (*glandula parotis*), podčeljusna žlijezda (*glandula submandibularis*) i podjezična žlijezda (*glandula sublingualis*). Također postoji mnogo malih žlijezda slinovnica koje se nalaze u sluznici usana, jezika, nepca, obraza, retromolarnog prostora, ždrijela, grkljana i paranazalnih sinusa.

Dijagnostika bolesti žlijezda slinovnica uključuje anamnezu, klinički pregled, ultrazvučnu tehniku, magnetnu rezonanciju, kompjutoriziranu tomografiju, scintigrafiju, sijalografiju, citološku punkciju, biopsiju i konačnu patohistološku analizu.

Tumori žlijezda slinovnica mogu se pojaviti u svim velikim i malim žlijezdama slinovnicama. Najčešće je zahvaćena parotidna žlijezda, zatim submandibularna, dok je sublingvalna žlijezda rijetko zahvaćena. Tumori malih žlijezda slinovnica čine 10-15% svih epitelnih neoplazmi žlijezda slinovnica. Mogu se pojaviti u usnoj šupljini, orofarinksu, gornjoj i donjoj usni, bukalnoj sluznici, na nepcu i retromolarnom području. Najčešća lokalizacija je tvrdo nepce. Najučestaliji je adenoidni cistični karcinom (45%), slijedi ga pleomorfni adenom (16%) a ostatak uglavnom čine ostali maligni epitelni tumori žlijezda slinovnica.

Ne postoji tumor, limfni čvor, metastaza (TNM) klasifikacija za tumore malih žlijezda slinovnica, već se koristi histološka klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije. Tumori se klasificiraju kao benigni ili maligni epitelni tumori. Najčešći benigni tumor je pleomorfni adenom, dok je najčešći maligni tumor adenoidni cistični karcinom.

Terapija izbora je kirurška ekscizija. Disekcija vrata indicirana je samo u slučaju pozitivnih limfnih čvorova vrata. Postoperativna radioterapija preporuča se kod pacijenata s adenoidnim cističnim karcinomom. Radioterapija kao prva metoda izbora preporuča se kod pacijenata kod kojih je tumor inoperabilan. Kemoterapija je indicirana samo u terminalnoj fazi bolesti.

Ključne riječi: male žlijezde slinovnice; tumori; kirurška terapija tumora malih žlijezda slinovnica

Minor salivary gland tumors

Summary

Salivary glands are exocrine glands that produce and excrete saliva. There are 3 major, even salivary glands: parotid gland (*glandula parotis*), submandibular gland (*glandula submandibularis*) and sublingual gland (*glandula sublingualis*). There are lots of minor salivary glands that can be found in oral mucosa, in tongue, palate, retromolar triangle, pharynx, larynx and paranasal sinuses.

Diagnostics of salivary gland diseases includes examination of the patient, ultrasonography, magnetic resonance imaging, computed tomography, scintigraphy, sialography, fine-needle aspiration cytology, salivary gland biopsy and in the end pathohistological diagnosis.

Salivary gland tumors can occur in every major salivary gland as well as in minor salivary glands. Parotid gland is most often affected, then submandibular gland, while sublingual salivary gland is rarely affected. Minor salivary gland tumors comprise 10-15% of all epithelial salivary neoplasms. They can occur in oral cavity, oropharynx, upper and lower lip, buccal mucosa, palate and retromolar triangle. The commonest site is hard palate. The most frequent type is adenoid cystic carcinoma (45%), then pleomorphic adenoma (16%) while the remaining are other malignant salivary neoplasms.

Since there is no Tumor, Node, Metastasis (TNM) classification for minor salivary gland tumors WHO histological classification is used. Tumors are classified as benign or malignant epithelial tumors. The most frequent benign tumor is pleomorphic adenoma, and malignant is adenoid cystic carcinoma.

Surgical excision is the treatment of choice. Dissection of the neck is indicated only if cervical lymph nodules are affected. Postoperative radiotherapy is recommended in patients with adenoid cystic carcinoma. Radiotherapy as a first treatment is recommended only in case of inoperable tumor lesion. Chemotherapy is indicated only in terminal phase of the disease.

Keywords: minor salivary glands; tumors; surgical treatment of minor salivary gland tumors

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. FUNKCIONALNA ANATOMIJA ŽLIJEZDA SLINOVNICA.....	3
2.1. Doušna žlijezda (glandula parotis).....	3
2.2. Podčeljusna žlijezda (glandula submandibularis).....	3
2.3. Podjezična žlijezda (glandula sublingualis).....	4
2.4. Male žlijezde slinovnice (glandulae minores)	4
3. DIJAGNOSTIKA TUMORA MALIH ŽLIJEZDA SLINOVNICA	5
3.1. Ultrazvučna tehnika	5
3.2. Citopunkcija.....	5
3.3. Sijalografija.....	6
3.4. Scintigrafija.....	6
3.5. Kompjutorizirana tomografija i magnetna rezonancija	6
3.6. Biopsija žlijezde slinovnice	7
3.7. Konačna patohistološka analiza.....	7
4. TUMORI ŽLIJEZDA SLINOVNICA.....	8
4.1. Etiologija tumora žlijezda slinovnica.....	8
4.2. Klasifikacija tumora malih žlijezda slinovnica.....	9
4.2.1. Benigni epitelni tumori malih žlijezda slinovnica.....	9
4.2.1.1. Pleomorfni adenom	10
4.2.1.2. Mioepiteliom	11
4.2.1.3. Adenom bazalnih stanica	11
4.2.1.4. Onkocitom.....	12
4.2.1.5. Kanalikularni adenom	12
4.2.1.6. Duktalni papilomi.....	12
4.2.1.6.1. Invertni duktalni papilom	13
4.2.1.6.2. Intraduktalni papilom	13

4.2.1.6.3.	Sijaloadenom papilliferum	13
4.2.1.7.	Cistadenom.....	14
4.2.2.	Maligni epitelni tumori malih žlijezda slinovnica.....	15
4.2.2.1.	Karcinom acinusnih stanica	16
4.2.2.2.	Adenoidni cistični karcinom	17
4.2.2.3.	Epitelno mioepitelni karcinom	18
4.2.2.4.	Karcinom svijetlih stanica koji nije drugačije specificiran	18
4.2.2.5.	Adenokarcinom bazalnih stanica	19
4.2.2.6.	Cistadenokarcinom.....	19
4.2.2.7.	Onkocitni karcinom.....	20
4.2.2.8.	Karcinom izvodnih kanala	20
4.2.2.9.	Adenokarcinomi koji nisu drugačije specificirani	21
4.2.2.10.	Mioepitelni karcinom.....	21
4.2.2.11.	Maligni tumor mixtus	22
4.2.2.12.	Karcinom malih stanica	22
4.2.2.13.	Karcinom velikih stanica	23
4.2.2.14.	Limfoepitelni karcinom	23
4.2.2.15.	Mukoepidermoidni karcinom.....	24
5.	LIJEČENJE TUMORA MALIH ŽLIJEZDA SLINOVNICA	25
5.1.	Kirurška terapija.....	25
5.2.	Radioterapija	26
5.3.	Kemoterapija.....	27
5.4.	Metastaze i prognoza	27
6.	RASPRAVA	29
7.	ZAKLJUČAK	31
8.	LITERATURA	33

9. ŽIVOTOPIS.....	36
-------------------	----

Popis skraćenica

TNM - tumor, limfni čvor, metastaza

UZV - ultrazvučna tehnika

CT - kompjutorizirana tomografija

MR - magnetna rezonancija

cm - centimetar

mm - milimetar

AdCC - adenoidni cistični karcinom

EMC - epitelno mioepitelni karcinom

WHO - World Health Organization

SDC - karcinom izvodnih kanala

n. - nervus

m. - musculus

MEC - mukoepidermoidni karcinom

EBV - Epstein-Barr virus

a.- arteria

v. - vena

1. UVOD

U ljudskom organizmu postoji između 450 i 750 malih žlijezda slinovnica, raspoređenih po gornjem dišnom sustavu, nepcu, paranazalnim sinusima, nosnoj šupljini, jeziku, dnu usne šupljine, gingivi, ždrijelu, grkljanu i dušniku. Oko polovina tumora koji se pojavljuju u ovim žlijezdama su malignog karaktera. Učestalost zloćudnosti ovisi o mjestu nastanka tumora. Na nepcu je učestalost slična kao u submandibularnoj žlijezdi, što iznosi oko 40 do 60%. Pomičući se od nepca prema dnu usne šupljine, učestalost raste na 90%. Klinički znakovi i simptomi ovise o veličini i poziciji tumora pa tako mogu varirati. Više od 50% tumora nastaje intraoralno i uzrokuje bezbolno submukozno oticanje. Sloj sluznice obično usko priliježe na tvorbu. Male ulceracije također mogu biti vidljive. Tumori malih žlijezda slinovnica u orofaringealnoj regiji uzrokuju stvaranje bezbolne izrasline. U slučaju infiltracije nosne šupljine ili nazofarinksa, može se pojaviti bol na licu, nosna opstrukcija ili krvarenje. Kada je tumor lokaliziran u dušniku, bronhima ili grkljanu, uzrokuje promuklost, promjenu glasa, otežano disanje ili kašalj.

Tumori malih žlijezda slinovnica mogu se pojaviti bilogdje u području glave i vrata. Kirurška ekscizija metoda je izbora za liječenje tumora žlijezda slinovnica.

Metastaze u cervikalne limfne čvorove su rijetkost, međutim ako postoje indicirana je disekcija vrata. Postoperativna radioterapija se preporuča zbog opasnosti od recidiva, kod inoperabilnih tumora ili u slučaju kada nije moguće u potpunosti ukloniti tumorsko tkivo. Kemoterapija je indicirana samo u terminalnoj fazi bolesti (1).

Svrha rada je nabrojati i opisati najčešće tipove tumora malih žlijezda slinovnica i ukazati na njihovu ozbiljnost. U radu će biti prikazane dijagnostičke metode i načini liječenja benignih i malignih tumora malih žlijezda slinovnica.

2. FUNKCIONALNA ANATOMIJA ŽLIJEZDA SLINOVNICA

Žlijezde slinovnice su egzokrine žlijezde. Razlikujemo 3 velike parne žlijezde slinovnice: glandula parotis (doušna), glandula submandibularis (podčeljusna) i glandula sublingualis (podjezična) i od 500 do 1000 malih žlijezda slinovnica koje se nalaze u području usne šupljine, probavnog i respiratornog sustava. Glavna funkcija ovih žlijezda je produkcija sline, koja ima važnu ulogu u ovlaživanju, gutanju, imunološkom odgovoru i sveukupnom očuvanju zdravlja ljudskog organizma (2,3,4).

2.1. Doušna žlijezda (*glandula parotis*)

Parne doušne žlijezde najveće su od velikih žlijezda slinovnica. Smještene su u preaurikularnoj regiji, uz stražnji rub donje čeljusti. Žlijezda je čisto serozna i svoj sekret izlučuje kroz ductus parotideus (Stenoni) u usnu šupljinu. U području između izvodnog kanala doušne žlijezde i zigomatične kosti, može se pronaći nakupina žljezdanog tkiva koje nazivamo glandula parotis accessoria. Doušna žlijezda prima krv iz ogranaka a. facialis, a. occipitalis i a. temporalis superficialis. Vensku krv odvodi v. facialis posterior. Nervus facialis dijeli ju na površinski i duboki režanj. Doušna žlijezda ima simpatičku, parasimpatičku i senzibilnu inervaciju (5,6).

2.2. Podčeljusna žlijezda (*glandula submandibularis*)

Podčeljusna žlijezda druga je po veličini velika žlijezda slinovnica. Smještena je u submandibularnom prostoru, kojemu gornje omeđenje čini donji rub donje čeljusti, a donje omeđenje čini prednji i stražnji trbuh m. digastricus. Također u submandibularnom prostoru nalaze se submandibularni limfni čvorovi, a. i v. facialis, m. mylohyoideus te n. lingualis, n. mylohyoideus i n. hypoglossus. Žlijezda je građena većinom od seroznih i nešto mukoznih stanica pa ju ubrajamo u seromukozne žlijezde. Submandibularni ductus (Warthoni) ide iznad milohoidnog mišića i završava u dnu usne šupljine, otvarajući se ispod jezika u obliku

caruncula sublingualis. Arterijsku opskrbu krvlju dobiva iz a.facialis i a.lingualis. Submandibularna žlijezda drenira se putem v.facialis anterior u v.facialis communis i zatim u v.jugularis internu (2,6).

2.3. Podjezična žlijezda (*glandula sublingualis*)

Podjezična žlijezda najmanja je od velikih žlijezda slinovnica. Leži u dnu usne šupljine, između m.genioglossusa, m.geniohioideusa i donje čeljusti. Mješovita je, seromukozna žlijezda čiji se izvodni kanalići otvaraju direktno u usnu šupljinu. Najveći je Bartholinijev ductus koji se otvara u izvodni kanal submandibularne žlijezde, prije njegovog otvaranja u području caruncula linguales. Acinusi su izduženi, nemaju pravilnu lobularnu građu poput parotidne i submandibularne žlijezde. Žlijezdu opskrbljuju krvlju a.lingualis i submentalis, a vensku drenažu čini v.facialis. Podjezična i podčeljusna žlijezda također imaju simpatičku, parasimpatičku i senzibilnu inervaciju (2,7).

2.4. Male žlijezde slinovnice (*glandulae minores*)

Male žlijezde slinovnice mogu se naći u sluznici u području usana, jezika, nepca, obraza, retromolarnog trokuta, ždrijela, grkljana i paranazalnih sinusa. Ima ih od 500 do 1000, a veličina im varira od 1-5 milimetara. Svaka mala žlijezda slinovnica ima svoj izvodni kanalić koji se otvara direktno u usnu šupljinu, ždrijelo ili paranazalne sinuse. Najviše ih se nalazi u području usana, jezika, nepca te u sluznici obraza. Većinu malih žlijezda slinovnica parasimpatički opskrbljuje živčanim vlaknima n.lingualis, dok palatinalno smještene žlijezde inervaciju dobivaju iz sfenopalatinalnog ganglija. Neoplazme se mogu pojaviti u svakoj od ovih žlijezda (8).

3. DIJAGNOSTIKA TUMORA MALIH ŽLIJEZDA SLINOVNICA

Dobra dijagnostika osnova je odabira adekvatnog liječenja. Postavljanje dijagnoze započinje detaljnom medicinskom i stomatološkom anamnezom i kliničkim pregledom. Slijedi mjerenje količine sline, posebno u slučaju kserostomije koja je posljedica zračenja glave i vrata i kemoterapije. Također, za dobru dijagnostiku koristi se sijalografija, scintigrafija, ultrazvučna tehnika (UZV), kompjutorizirana tomografija (CT), magnetna rezonancija (MR), citološka punkcija, biopsija te na kraju patohistološka dijagnostika (1).

3.1. Ultrazvučna tehnika

Ultrazvučna tehnika (UZV) je brza, jednostavna i pouzdana osnovna dijagnostička metoda koja može poslužiti kako bi se potvrdile ili isključile patološke tvorbe unutar žlijezde te kako bi se vidjelo eventualno povećanje žlijezde slinovnice. Također, ultrazvukom su vidljivi kamenci u žlijezdi. Ukoliko se koristi u kombinaciji s citološkom punkcijom, može potvrditi postojanje benignih tumora ukoliko su prisutni (1).

3.2. Citopunkcija

Citopunkcija je jednostavna, brza i jeftina metoda za dijagnosticiranje tumora žlijezda slinovnica. Uzrokuje minimalnu traumu tkiva i gotovo nikad ne uzrokuje komplikacije. Pretraga se izvodi bez anestezije, 25 G iglom koju se umeće u središnji dio tvorbe i pomiče bez aspiracije do trenutka kada krv sama uđe u špricu. Postupak se ponavlja dva do tri puta. Sadržaj se odmah mikroskopira. Ova vrsta dijagnostičke pretrage pomaže u diferencijalnoj dijagnostici između primarnog tumora žlijezde slinovnice i sekundarnih tumora. Velik broj pacijenata s malignim neoplazmama žlijezda slinovnica je bez simptoma koji ukazuju na malignost tvorbe pa je stoga citopunkcija indicirana prije kirurške ekscizije kako bi se točno znalo koliko je tkiva potrebno ekscidirati. Svrha ove dijagnostičke metode je utvrditi da li je tvorba upalna, reaktivna, benigna ili maligna. Prema nalazima se dalje planira vrsta i tijek

liječenja. Također, mogu se dijagnosticirati bolesti koje zahvaćaju limfne čvorove smještene u tkivu ili blizu tkiva žlijezde. Ultrazvuk može potvrditi točnost uzorkovanja (1,4,9).

3.3. Sijalografija

Sijalografija podrazumijeva ubrizgavanje kontrastnog sredstva u izvodni kanal žlijezde slinovnice, a zatim se nalaz očitava na rendgenogramu. Kao kontrastno sredstvo koriste se Lipiodol i Urografin. Fiziološki nalaz nalikuje grananju drveta, dok se kod patološkog nalaza utvrđuje lokalizacija tumorskog procesa. Indikacije za ovu pretragu su sumnja na tumorske tvorbe i kronične upale, dok je kod akutne upale sijalografija kontraindicirana (1,10).

3.4. Scintigrafija

Scintigrafija je dijagnostička metoda koja daje informacije o žlijezdanom parenhimu. Parenhim žlijezde prihvaća radioaktivni izotop tehnecij te ovisno o sposobnosti parenhima da akumulira tehnecij, dobivamo kvantitativne podatke. Fiziološki nalaz pokazuje jednakomjeran raspored aktivnog tkiva žlijezde, dok patološki nalaz podrazumijeva neku od ovih varijacija: difuzna hiperaktivnost, lokalna hiperaktivnost, difuzna hipoaktivnost te lokalna hipoaktivnost ili tzv. hladna zona (5,11).

3.5. Kompjutorizirana tomografija i magnetna rezonancija

Kod pacijenata s benignim tumorima, u slučaju kada ultrazvuk nije dostupan ili se njime ne vidi jasno ograničenje tumora, magnetna rezonancija (MR) je metoda izbora. Kod sumnje na postojanje malignog tumora, MR i kompjutorizirana tomografija (CT) su obavezne pretrage koje je potrebno učiniti prije početka liječenja kako bi se točno odredila lokalizacija tumora te odnos prema okolnim strukturama.

Ukoliko UZV nije dostupan, CT može biti od pomoći i u dijagnostici kamenca u žlijezdi slinovnici.

Glavne prednosti CT-a u usporedbi s MR-om su brzo rukovanje, dostupnost i cijena. Nedostaci su izloženost većem zračenju, potreba za relativno visokom dozom ionizirajućeg kontrastnog sredstva kako bi se dobio odgovarajući kontrast mekog tkiva. Kontraindikacije za CT su alergije na kontrastno sredstvo i bubrežna insuficijencija. U tim slučajevima, MR je indiciran umjesto CT-a.

Najznačajnije prednosti MR-a u odnosu na CT su vrhunski kontrast mekih tkiva koji pruža i odsutnost ionizirajućeg zračenja. Nedostaci su relativno dugo trajanje pretrage, ograničena dostupnost te cijena. MR zahtijeva veću suradnju pacijenta od CT-a i ne može se raditi kod pacijenata s klaustrofobijom, ozbiljnom dispnejom i elektroimplantatima. MR se uglavnom izvodi kako bi se procijenio tumor žlijezde slinovnice, kod pacijenata kod kojih je kontraindicirana primjena kontrastnog sredstva. Od velike je pomoći i kod detekcije prisutnosti stranog tijela, pa je stoga veoma značajan u dječjoj populaciji (1).

3.6. Biopsija žlijezde slinovnice

U slučaju pojave diskretne izrasline ili tumorske mase, biopsija žlijezde slinovnice indicirana je jedino u slučaju kada je potpuno isključena mogućnost da se radi o pleomorfnom adenomu. Najčešća indikacija za biopsiju je recidiv nakon kirurškog liječenja ili unilateralno difuzno povećanje žlijezde slinovnice (1).

3.7. Konačna patohistološka analiza

Nakon svakog kirurškog odstranjenja tkiva, ono se mora patohistološki pregledati kako bi se utvrdilo o kojem tipu promjene se radi. Dobivaju se informacije o naravi i tipu lezije, postojanju infiltracije u druga tkiva te zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova (11,12).

4. TUMORI ŽLIJEZDA SLINOVNICA

Tri posto tumora glave i vrata i 0,5% svih tumora u ljudskom organizmu čine tumori parotidne žlijezde. Između 64 i 80% svih primarnih epitelnih tumora žlijezda slinovnica otpada na parotidnu žlijezdu, 7 do 11% na submandibularnu žlijezdu, manje od 1% na sublingvalnu žlijezdu, a na tumore malih žlijezda slinovnica 9 do 23%. U 54 do 79% radi se o benignim tumorima, dok je 21 do 46% tumora malignog karaktera.

Maligni tumori uključuju 15 do 32% tumora parotidne žlijezde, 41 do 45% tumora submandibularne žlijezde, 70 do 90% sublingvalnih tumora i 50% tumora malih žlijezda slinovnica.

Žene češće obolijevaju, međutim postoji razlika u učestalosti kod spolova ovisno o vrsti tumora. Prosječna dob pacijenata koji obolijevaju od tumora žlijezda slinovnica je 46 do 47 godina.

Najčešći tip tumora kod svih pacijenata je pleomorfni adenom, benigni epitelni tumor koji čini 50% svih tumora žlijezda slinovnica (12).

Najčešća lokalizacija tumora malih žlijezda slinovnica je usna šupljina od čega se 55% tumora javlja u području nepca. Adenoidni cistični karcinom najučestaliji je tip tumora malih žlijezda slinovnica. Slijede ga pleomorfni adenom, a zatim i svi ostali maligni oblici epitelnih tumora malih žlijezda slinovnica (13).

4.1. Etiologija tumora žlijezda slinovnica

Uzrok tumora žlijezda slinovnica je u velikoj mjeri nepoznat, no moguća je uloga okolišnih i genetskih čimbenika te nekih faktora rizika.

Postoji značajan dokaz da je izloženost tkiva žlijezde slinovnice zračenju, uključujući i terapijsko zračenje, čimbenik rizika za nastanak tumora žlijezda slinovnica. Čini se kako je izloženost zračenju važan čimbenik u nastanku Wartinovog tumora.

Izlaganje gama i x zrakama poznati su čimbenik razvoja kako benignih, tako i malignih tumora žlijezda slinovnica, iako točan mehanizam utjecaja nije poznat. Također postoji povezanost pojave tumora sa radijacijom koja je uočena na japanskom stanovništvu nakon napada atomskom bombom.

Određeni tipovi tumora (Hodgkinova bolest, meduloblastom, bazocelularni karcinom) nose potencijalni rizik od nastanka sekundarnog tumora žlijezda slinovnica.

Precizna uloga herpesvirusa, humanog papiloma virusa i Epstein-Barrovog virusa na nastanak tumora žlijezda slinovnica još je uvijek nejasna.

Pušenje se spominje kao značajan faktor rizika pri nastanku Wartinovog tumora (1,14).

4.2. Klasifikacija tumora malih žlijezda slinovnica

Prema histološkoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2005. godine, tumori malih žlijezda slinovnica svrstavaju se u dvije skupine: benigni epitelni tumori i maligni epitelni tumori (12).

4.2.1. Benigni epitelni tumori malih žlijezda slinovnica

Najčešći benigni oblici tumora malih žlijezda slinovnica i njihove glavne karakteristike nalaze se u Tablica 1.

- Pleomorfni adenom
- Mioepiteliom
- Adenom bazalnih stanica
- Onkocitom
- Kanalikularni adenom
- Duktalni papilomi
- Cistadenom

Tablica 1. Benigni epitelni tumori malih žlijezda slinovnica. Preuzeto iz (1).

TIP TUMORA	KARAKTERISTIKE
Pleomorfni adenom	Najčešći, često recidivira, moguća maligna alteracija
Mioepiteliom	Čini 1,5% svih benignih tumora, povremeno se pojavljuje u djece
Adenom bazalnih stanica	Stariji pacijenti, česti recidivi, maligna alteracija
Onkocitom	Stariji pacijenti, utjecaj zračenja, često bilateralno
Kanalikularni adenom	Predilekcijsko mjesto je gornja usna
Duktalni papilomi	
Invertni duktalni papilom	Mlađi pacijenti, češće muškarci
Intraduktalni papilom	Rijedak, stariji pacijenti
Sijaloadenom papilliferum	Rijedak, uglavnom na nepcu u obliku papilarne ili verukozne lezije
Cistadenom	Dominanto ženski spol, najčešće male žlijezde slinovnice usana i bukalne sluznice

4.2.1.1. Pleomorfni adenom

Pleomorfni adenom, takozvani tumor mixtus epitelnog je porijekla i najčešći je benigni tumor žlijezda slinovnica. Prosječna dob koju zahvaća je 46 godina i dominantno se pojavljuje u žena. Čini 60% svih žlijezdanih neoplazmi. Oko 80% pleomorfni adenoma pojavljuje se u parotidnoj žlijezdi, 10% u submandibularnoj i 10% u malim žlijezdama slinovnicama nepca, usne i nosne šupljine te paranazalnih sinusa i gornjih dišnih puteva. Pleomorfni adenom je spororastući i bezbolan. Bol ili paraliza n.facialis izuzetno su rijetki. Uglavnom se radi o pojedinačnim tvorbama ali mogu se pojaviti i zajedno s drugim oblicima tumora, osobito

Wartinovim tumorom. Veličina tumora može varirati od 2 do 5 centimetara, dobro je ograničen i kapsuliran iako u malim žlijezdama slinovnicama kapsula je slabo razvijena ili je uopće nema. Histološka slika je pleomorfna jer tumor čine mioepitelne i epidermoidne stanice. One mogu biti povezane trakasto, solidno ili tubularno. Iako je pleomorfni adenom benignog karaktera, zbog čestih recidiva moguća je maligna alteracija. Recidivi u malim žlijezdama slinovnicama su rijetki, češći su u velikim slinovnicama i kod mlađih pacijenata (2,3,12,15,16,17).

4.2.1.2. Mioepiteliom

Mioepiteliom je benigni epitelni tumor koji čini 1,5% svih tumora velikih i malih žlijezda slinovnica. Jednako su zahvaćena oba spola. Uglavnom se pojavljuju u odrasloj dobi oko 44 godine. Najčešća lokalizacija je parotidna žlijezda (40%) a zatim male žlijezde slinovnice, pogotovo one smještene u tvrdom i mekom nepcu. Klinički je tumor bezbolan i sporo raste, dobro je ograničen od okolnog tkiva i veličine je do 3 centimetra u promjeru. Žučkaste je boje i sjajan na prerezu. Recidivi su rjeđi nego kod pleomorfno adenoma ali ako se pojave, rezultat su pozitivnih rubova pri prvoj eksciziji pa se stoga preporuča kompletna kirurška ekscizija zahvaćenog područja. Mioepiteliom može maligno alterirati, posebno u slučaju dugo postojećih tumora i čestih recidiva (12).

4.2.1.3. Adenom bazalnih stanica

Adenom bazalnih stanica izuzetno je rijedak oblik žlijezdanih neoplazmi koji zahvaća i velike i male žlijezde slinovnice. Tumor se pojavljuje u obliku malih solidnih pomičnih čvorova, dobro je diferenciran i oštro ograničen od okolnog tkiva. Histološki se razlikuju tri oblika: solidni, membranozni i trabekularni. Samo membranozni oblik pokazuje tendenciju recidivima. Izuzetno rijetko maligno alterira (12).

4.2.1.4. Onkocitom

Onkocitom je benigni tumor žlijezda slinovnica koji zahvaća podjednako oba spola i pojavljuje se oko 58 godine života. Kao rizični faktor spominje se zračenje područja glave i vrata i prsnog koša. Najčešće se pojavljuje u parotidnoj žlijezdi, a od malih žlijezda slinovnica zahvaćene su male žlijezde donje usne, nepca, ždrijela i bukalne sluznice. Klinička slika ovisi o lokalizaciji i opisuje se kao bezbolna tvorba koja rijetko može uzrokovati otežano disanje. Veličina iznosi od 3 do 4 centimetra. Tvorba je svijetlo smeđe boje i lobulirana, okružena kapsulom. Potpuna kirurška ekscizija je terapija izbora, a pojava recidiva izuzetno je rijetka (12).

4.2.1.5. Kanalikularni adenom

Kanalikularni adenom benigni je epitelni tumor žlijezda slinovnica koji se pojavljuje oko 65e godine života i nešto je češći u žena. Najčešća lokalizacija su male žlijezde gornje usnice, a slijedi ju bukalna sluznica. Rijetko je vidljiv u velikih slinovnica. Ovi tumori klinički su prisutni u obliku uvećanih bezbolnih čvorova. Sluznica koja ih prekriva pokazuje tipičnu boju koja ponekad može djelovati plavkasto. Kanalikularni adenomi variraju u veličini od 0,5 do 2 centimetra u promjeru i dobro su ograničeni. Veći tumori imaju fibroznu kapsulu, dok je oni manji nemaju. Boja tumora varira od svijetlo žute do tamno žute. Diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir adenoidni cistični karcinom i adenom bazalnih stanica. Nakon kirurške ekscizije tumora, prognoza je izuzetno dobra a recidivi su rijetki (12).

4.2.1.6. Duktalni papilomi

Duktalni papilomi su grupa relativno rijetkih, benignih, papilarnih tumora žlijezda slinovnica koju čine 3 tipa tumora: invertni duktalni papilom, intraduktalni papilom i sijaloadenom papilliferum. Predstavljaju adenome sa specifičnim papilarnim svojstvima kojima je zajednički sustav izvodnih kanala, neagresivno biološko ponašanje i predilekcija za male

žlijezde slinovnice. Uglavnom se pojavljuju u srednjoj i starijoj životnoj dobi. Svaki od ovih papiloma biti će opisani zasebno (12).

4.2.1.6.1. Invertni duktalni papilom

Točna učestalost ovog tumora nije poznata, ali smatra se da je relativno rijedak. Lokalizacija zabilježenih slučajeva su male žlijezde slinovnice donje usne, bukalne sluznice, vestibuluma donje čeljusti, nepca i dna usne šupljine. U kliničkoj slici opisuje se bezbolan čvor, submukozno oticanje, često s proširenim otvorom na površini oteklina. To su nodularne mase koje su često papilarne i povremeno cistične. Veličina može varirati od 0,5 do 1,5 cm. Nisu zabilježeni slučajevi recidiva nakon konzervativne kirurške ekscizije (12).

4.2.1.6.2. Intraduktalni papilom

Intraduktalni papilom izuzetno je rijedak. Učestalost je podjednaka u oba spola. Mala žlijezde slinovnice češće su zahvaćene od velikih žlijezda. Najčešće su pronađeni u slinovnicama usana, bukalne sluznice, jezika i nepca. Dobro je ograničena, bezbolna, solitarna masa koja može uzrokovati oticanje. Makroskopski su vidljivi dobro ograničeni unicistični čvorovi čija veličina varira od 0,5 do 2 cm. Izraslina sadrži fino granulirani, mucinozni sadržaj. Kirurška ekscizija je terapija izbora (12).

4.2.1.6.3. Sijaladenom papilliferum

Sijaladenom papilliferum je egzofitična papilarna i endofitična proliferacija površine sluznice i epitela izvodnih kanala žlijezda slinovnica. Izuzetno je rijedak i češće se pojavljuje u osoba muškog spola. Većina slučajeva zabilježena je u malim žlijezdama slinovnicama. U 80% slučajeva pojavljuje se na tvrdom ili mekom nepcu, zatim na bukalnoj sluznici, gornjoj usni i u retromolarnom području. Klinički se vidi kao dobro ograničena bezbolna egzofitična

papilarna izraslina. Veličina varira od 0.5 do 1,5 cm u promjeru. Kirurška ekscizija je terapija izbora, a recidivi su češći nego kod drugih oblika duktalnih papiloma (12).

4.2.1.7. Cistadenom

Cistadenom je rijetki oblik benignog epitelnog tumora. Najčešće su zahvaćene male žlijezde slinovnice, osobito u području usana i bukalne sluznice, ali može se pojaviti i u parotidnoj žlijezdi. Tumor je spororastući a klinički su vidljivi glatki površinski noduli koji nalikuju mukokelama. Na prerezu se uočavaju cistični prostori ili jedan veliki cistični prostor koji je okružen režnjevima žlijezde slinovnice ili vezivnim tkivom. Mogu biti unilokularni ili multilokularni. Obavijeni su fibroznom ovojnicom. Terapija izbora je potpuna kirurška ekscizija. Rijetko recidivira ali treba biti na oprezu jer su opisani slučajevi maligne alteracije mucinoznih cistadenoma (12).

4.2.2. Maligni epitelni tumori malih žlijezda slinovnica

Svjetska zdravstvena organizacija je 2005. godine klasificirala tumore žlijezda slinovnica prema histološkoj građi. Ova klasifikacija broji 24 karcinoma od kojih se 14 pojavljuje u malim žlijezdama slinovnicama. Maligni tumori žlijezda slinovnica relativno su rijetki i mogu dugo ostati neprimijećeni. U daljnjem tekstu biti će opisani maligni epitelni tumori malih žlijezda slinovnica koji se nalaze u Tablica 2 (1).

- Karcinom acinusnih stanica
- Adenoidni cistični karcinom
- Epitelno-mioepitelni karcinom
- Karcinom svijetlih stanica koji nije drugačije specificiran
- Adenokarcinom bazalnih stanica
- Cistadenokarcinom
- Onkocitni karcinom
- Karcinom izvodnih kanala
- Adenokarcinomi koji nisu drugačije specificirani
- Mioepitelni karcinom
- Maligni tumor mixtus
- Karcinom malih stanica
- Karcinom velikih stanica
- Limfoepitelni karcinom
- Mukoepidermoidni karcinom

Tablica 2. Maligni epitelni tumori žlijezda slinovnica. Preuzeto iz: (1).

TIP TUMORA	KARAKTERISTIKE
Karcinom acinusnih stanica	Sve dobne skupine, česti recidivi, daje udaljene metastaze
Adenoidni cistični karcinom	Najčešće smrtni ishod, spororastuća bolna tvorba (perineuralan rast)

Epitelno-mioepitelni karcinom	Češće žene, ulcerira, često recidivira i/ili metastazira
Karcinom svijetlih stanica koji nije drugačije specificiran	Najčešće male žlijezde nepca, izvrsna prognoza
Adenokarcinom bazalnih stanica	Više od 90% u parotidnoj žlijezdi, oteklina jedini simptom
Cistadenokarcinom	Rijedak, spororastući kompresivni tumor, dobra prognoza
Onkocitni karcinom	Maligna alteracija onkocitoma, recidivira, daje regionalne i udaljene metastaze
Karcinom izvodnih kanala	Češće muškarci, brzi rast, jako agresivan
Adenokarcinomi koji nisu drugačije specificirani	U malim slinovnicama bolja prognoza nego u velikima, recidivi, metastaze
Mioepitelni karcinom	Rijedak, nastaje iz pleomorfnog adenoma
Maligni tumor mixtus	Nastaje iz pleomorfnog adenoma, agresivan, recidivira, udaljene metastaze
Karcinom malih stanica	Rijedak, u više od 50% recidivi i metastaze
Karcinom velikih stanica	Rijedak, jako loša prognoza
Limfoepitelni karcinom	Rijedak, povezan sa EBV
Mukoepidermoidni karcinom	Najčešći maligni žljezdani tumor, povoljan ishod

4.2.2.1. Karcinom acinusnih stanica

Karcinom acinusnih stanica je maligna epitelna neoplazma žlijezda slinovnica kod kojih neke tumorske stanice pokazuju ozbiljnu diferencijaciju acinusnih stanica. Tumor sadrži i stanice izvodnih kanala. Češće pogađa žene i nema točno određene dobi kada se pojavljuje. U 80% slučajeva pojavljuje se u parotidnoj žlijezdi, 17% u intraoralnim malim žlijezdama slinovnicama, 4% u submandibularnoj žlijezdi i manje od 1% u sublingvalnoj žlijezdi. Klinički se opisuje kao spororastuća, solitarna, pomična masa, ponekad multinodularna i fiksirana za kožu ili mišić. Trećina pacijenata navodi nejasnu, isprekidanu bol a paraliza n. facialis javlja se u 5-10% pacijenata. Trajanje simptoma obično je kraće od godine dana. Većina karcinoma acinusnih stanica veličine je od 1 do 3 cm u promjeru, ograničena ili nepravilnih rubova, lobulirane površine žućkaste do crvenkaste boje na presjeku. Makroskopski izgled varira od tvrdih do mekih i solidnih do cističnih oblika.

Karcinom acinusnih stanica u početku metastazira u cervikalne limfne čvorove, a zatim daje i udaljene metastaze, najčešće u plućima. Recidivi nakon terapije javljaju se vrlo često (35%), a pojava udaljenih metastaza i smrtnost iznose 16%. Karcinom acinusnih stanica malih žlijezda slinovnica manje je agresivan od karcinoma velikih žlijezda slinovnica (12).

4.2.2.2. Adenoidni cistični karcinom

Adenoidni cistični karcinom (AdCC) je najčešći maligni tumor malih žlijezda slinovnica. Radi se o bazaloidnom tumoru koji se sastoji od epitelnih i mioepitelnih stanica u različitim morfološkim oblicima; tubularnom, kribriformnom i solidnom. Ima nemilosrdan klinički tijek i fatalnog je ishoda. AdCC čini oko 10% svih epitelnih neoplazmi žlijezda slinovnica i najčešće zahvaća parotidnu žlijezdu, submandibularnu žlijezdu i male žlijezde slinovnice. Čini 30% neoplazmi malih žlijezda slinovnica s najčešćom pojavnosti na nepcu, jeziku, bukalnoj sluznici, usni i dnu usne šupljine. Zahvaća sve dobne skupine, najčešće srednje dobi i starije pacijente. Podjednaka je pojavnost kod muškaraca i žena. Klinički se manifestira kao spororastuća bolna tvorba budući da se širi perineuralno. Također može uzrokovati paralizu ličnog živca. Makroskopski je tumor dobro ograničen, bez ovojnice, različitih veličina, svjetlo žućkaste boje, lokalno infiltrativan. Prognoza ovisi o mnogo čimbenika, kao što su: histološka građa tumora, lokalizacija, klinički oblik, zahvaćenost kosti i izgled rubova. Tubularni i kribriformni oblici tumora pokazuju manju agresivnost od solidnih oblika. Petogodišnje preživljenje iznosi 35% ali dugogodišnje preživljenje je znatno manje i iznosi 10 do 20%. Postotak recidiva iznosi od 16 do 85%. Limfni čvorovi rijetko su zahvaćeni, najčešće u slučaju tumora submandibularne žlijezde ali u tom slučaju radi se o kontinuiranom širenju, a ne o metastazama. Pojavnost udaljenih metastaza u plućima, jetri, kostima i mozgu iznosi 25 do 55%. Terapija izbora je široka lokalna i radikalna kirurška ekscizija sa ili bez postoperativne radioterapije. Samo radioterapija ili radioterapija u kombinaciji s kemoterapijom indicirana je u slučaju recidiva ili pojave metastaza (12).

4.2.2.3. Epitelno mioepitelni karcinom

Epitelno mioepitelni karcinom (EMC) maligni je tumor sastavljen od dva tipa stanica; unutrašnji sloj građen je od epitelnog tipa stanica, dok je vanjski sloj sastavljen od mioepitelnog tipa stanica. Žene obolijevaju dva puta češće. EMC čini samo 1% svih žlijezdanih neoplazmi. Najčešće se pojavljuje u velikim žlijezdama slinovnicama, uglavnom u parotidnoj žlijezdi, ali i u malim žlijezdama slinovnicama oralne sluznice i gornjeg i donjeg respiratornog trakta. EMC formira bezbolnu, spororastuću tvorbu koja u slučaju malih žlijezda slinovnica ulcerira i stvara male submukozne čvoriće manje definiranih rubova od onih u velikim žlijezdama slinovnicama. Makroskopski se radi o multinodularnoj tvorbi širokih rubova bez prave ovojnice. Mogu biti prisutni cistični prostori. Tumori malih slinovnica loše su ograničeni. Recidivira u 40% slučajeva a metastazira u 14% pacijenata, najčešće u cervikalne limfne čvorove, pluća, jetru i bubrege. Smrtnost iznosi manje od 10%. Kirurška ekscizija je terapija izbora (12).

4.2.2.4. Karcinom svijetlih stanica koji nije drugačije specificiran

Karcinom svijetlih stanica je maligna neoplazma žlijezda slinovnica koja se najčešće pojavljuje u dobi od 40 do 70 godina, jako rijetko u djece. Nema predilekcije što se tiče spola. Glavna lokalizacija karcinoma svijetlih stanica su intraoralne male žlijezde slinovnice. Rjeđe se pojavljuje u velikim žlijezdama slinovnicama. Nepce je najčešće zahvaćeno, zatim slijede bukalna sluznica, jezik, dno usne šupljine, usne, retromolarno i tonzilarno područje. Često je jedini znak tumora oticanje, ali mogu biti prisutne i ulceracije i bol. Trajanje bolesti može biti od mjesec dana do 15 godina. Iako je veličina primarnog tumora 3 cm ili manje, loše je ograničen i infiltrira susjedne žlijezde slinovnice, sluznicu, meka tkiva, kost i živce. Na presjeku je površina sivkasto bijela. Gotovo nikada ne metastazira, stoga je prognoza bolesti jako dobra (12).

4.2.2.5. Adenokarcinom bazalnih stanica

Adenokarcinom bazalnih stanica citološki i histomorfološki je sličan adenomu bazalnih stanica, ali je infiltrativnog rasta i metastazira pa je zbog toga uvršten u maligne epitelne tumore žlijezda slinovnica. Pojavljuje se oko šezdesete godine života, podjednako kod muškaraca i žena. Više od 90% svih adenokarcinoma bazalnih stanica zahvaća parotidnu žlijezdu i vrlo je mala njegova učestalost u malim žlijezdama slinovnicama usne šupljine. Većina tumora je asimptomatska. Oticanje može biti jedini klinički vidljiv znak bolesti. Na prerezu je sivkaste, žućkaste ili smečkaste boje. Nema ovojnicu, može biti dobro ograničen ili infiltrativnog rasta. Većina adenokarcinoma bazalnih stanica nastaje de novo, dok je manji broj posljedica maligne alteracije adenoma bazalnih stanica. Iako su lokalno destruktivni i često recidiviraju, adenokarcinomi samo povremeno metastaziraju i zbog toga je smrtnost vrlo niska (12).

4.2.2.6. Cistadenokarcinom

Cistadenokarcinom rijedak je maligni tumor karakteriziran cističnim rastom. Predstavlja malignu inačicu benignog cistadenoma. Prosječna dob pacijenata koje zahvaća je 59 godina i podjednaka je učestalost u oba spola. U 65% slučajeva javlja se u velikim žlijezdama slinovnicama; najčešće u parotidi, a u sublingvalnoj žlijezdi ovo je najčešći tip žlijezdane neoplazme. Od malih žlijezda slinovnica najčešće su zahvaćene one u bukalnoj sluznici, usnama i nepcu. Cistadenokarcinom predstavlja spororastuću, asimptomatsku, stlačivu tvorbu, osim u slučaju zahvaćenosti nepca kada može resorbirati kost. Makroskopski se tumor sastoji od cističnih prostora ispunjenih mucinoznim sadržajem. Djelomično je ograničen a veličina mu varira od 0,4 do 6 cm. Terapija izbora u slučaju malih žlijezda slinovnica je široka ekscizija tkiva. Prognoza je dobra (12).

4.2.2.7. Onkocitni karcinom

Onkocitni karcinom maligna je žlijezdana neoplazma. Može nastati de novo ali najčešće se razvije iz postojećeg onkocitoma. Pacijenti su češće muškarci oko 62 godine starosti. U 80% slučajeva pogađa parotidnu žlijezdu, u 8% submandibularnu dok ostatak otpada na male žlijezde slinovnice. Klinička slika je nespecifična budući da se radi o bezbolnoj tvorbi. U slučaju maligne transformacije iz onkocitoma uočljiv je nagli rast nakon perioda sporog rasta. Zahvaćenost ličnog živca može uzrokovati bol, parezu i neuropatije. Makroskopski je tamno žućkaste do sive boje, unilokularan ili multilokularan sa mjestimičnim zonama nekroze. Daje česte recidive i regionalne i/ ili udaljene metastaze (12).

4.2.2.8. Karcinom izvodnih kanala

Karcinom izvodnih kanala žlijezda slinovnica (SDC) agresivni je adenokarcinom koji je nalik karcinomu izvodnih kanala dojke. SDC se rijetko pojavljuje, ali čini 9% svih malignih neoplazmi žlijezda slinovnica. Nastaje de novo ili malignom alteracijom pleomorfnog adenoma. Četiri puta češće zahvaća muški spol u dobi oko 50 godina. Parotidna žlijezda najčešće je zahvaćena, međutim zabilježeni su slučajevi SDCa i u submandibularnoj, sublingvalnoj i malim žlijezdama slinovnicama. Kao glavni uzrok ovog tipa maligne neoplazme spominje se dugotrajni kronični opstruktivni sialoadenitis. Klinički simptomi pojavljuju se naglo, tumor brzo raste i varira u veličini. U nekim slučajevima klinički tijek je sporiji i dugotrajniji. Može biti prisutna bol i pareza ličnog živca. Makroskopski je tumor čvrst, žućkast, bjelkast ili siv sa cističnim dijelovima. U većini slučajeva infiltrira okolni parenhim, ali ponekad može biti dobro ograničen od njega. Budući da može nastati iz pleomorfog adenoma, makroskopski izgled može biti sličniji pleomorfom adenomu. U 60% slučajeva širi se perineuralno. Česti su intravaskularni tumorski ugrušci. U 59% pacijenata limfni čvorovi su pozitivni. SDC jedan je od najmalignijih tipova žlijezdanih tumora. Recidivira, metastazira lokalno i rano daje udaljene metastaze u plućima, kostima, jetri, mozgu i koži. Smrtnost unutar 10 godina iznosi vrlo visokih 65% (12).

4.2.2.9. Adenokarcinomi koji nisu drugačije specificirani

Adenokarcinomi koji nisu drugačije specificirani su maligni tumori žlijezda slinovnica koji posjeduju duktalnu diferencijaciju ali nemaju histomorfološke značajke prema kojima bi se mogli svrstati u druge oblike žlijezdanih karcinoma. Nastavak „koji nisu drugačije specificirani“ dodaje se kako bi se znalo točno o kojem tipu žlijezdanog malignog tumora se radi jer i druge maligne neoplazme su adenokarcinomi. Po učestalosti je drugi po redu maligni tumor svih žlijezda slinovnica, nakon mukoepidermoidnog karcinoma koji je na prvom mjestu. Neznatno je česta pojava ove vrste tumora u žena nego u muškaraca, a prosječna dob koju zahvaća je 58 godina. 60% tumora pojavljuje se u velikim žlijezdama slinovnicama, uglavnom u parotidi, a ostalih 40% u malim žlijezdama slinovnicama tvrdog nepca, bukalne sluznice i usana. Ukoliko adenokarcinom nastane u velikim žlijezdama slinovnicama, uglavnom raste asimptomatski, a bol se može pojaviti u 20% slučajeva, najčešće ako je zahvaćena submandibularna žlijezda. Adenokarcinomi u malim žlijezdama slinovnicama uzrokuju ulceracije a na tvrdom nepcu i resorpciju kosti. Makroskopski, ova vrsta tumora je djelomično dobro ograničena, a djelomično nepravilnih rubova. Vidljiva su područja nekroze i krvarenja. Adenokarcinomi koji nisu drugačije specificirani a nastaju u malim žlijezdama slinovnicama imaju bolju prognozu od istih nastalih u velikim žlijezdama slinovnicama. Može recidivirati i uzrokovati pojavu udaljenih metastaza (12).

4.2.2.10. Mioepitelni karcinom

Mioepitelni karcinom je neoplazma koja se sastoji gotovo samo od tumorskih stanica s mioepitelnom diferencijacijom, koje karakterizira infiltrativan rast i sklonost metastaziranju. Ovaj oblik tumora predstavlja malignu inačicu benignog mioepitelioma. Tumorom su jednako pogođeni muškarci i žene prosječne dobi oko 55 godina iako dob varira od 14 godina pa sve do 86. Čine manje od 2% svih žlijezdanih karcinoma. Najčešća lokalizacija mioepitelnog karcinoma je parotidna žlijezda ali moguća je njegova incidencija i u submandibularnoj žlijezdi i malim žlijezdama slinovnicama. Tumor je lokalno destruktivan, uglavnom bezbolan. Makroskopski nije vidljiva ovojnica ali tumor može biti dobro definiran. Veličina tumora

varira od 2 do 10 cm. Površina je na presjeku sivkasto bijela i staklasta. Neki tumori pokazuju područja nekroze i cistične degeneracije. Mioepitelni karcinom se širi perineuralno i krvnim putem i može zahvatiti susjednu kost. Regionalne i udaljene metastaze rijetka su pojava ali moguće su u kasnijem stadiju bolesti. Ova vrsta tumora može nastati de novo ili malignom transformacijom mioepitelioma ili pleomorfnog adenoma, najčešće u slučaju recidiva. Mioepitelni karcinom lokalno je agresivan; trećina pacijenata umre od posljedica bolesti, druga trećina ima stalne recidive, a ostatak pacijenata se potpuno izliječi (12).

4.2.2.11. Maligni tumor mixtus

Maligni tumor mixtus je pleomorfni adenom kod kojega je dokazana epitelna zloćudnost. Čini 12% svih malignih žlijezdanih neoplazmi. Obično se pojavljuje oko šezdesete ili sedamdesete godine, otprilike 10 godina kasnije od pleomorfnog adenoma. Pojavljuje se najčešće u parotidnoj žlijezdi, zatim u submandibularnoj žlijezdu i na kraju u malim žlijezdama nepca i rjeđe nazofarinksa. Tipična klinička slika uključuje dugo prisutnu tvorbu, oko 3 godine, koja odjednom počinje naglo rasti. Tumor uglavnom raste bezbolno ali katkad se može pojaviti bol, paraliza ličnog živca i zategnutost kože. Obično je maligni tumor mixtus dva puta veći od benignog tumora mixtusa, varirajući od 1,5 do 25 cm u promjeru. Loše je ograničen i široko infiltrativan. Terapija izbora je široka kirurška ekscizija sa djelomičnom disekcijom limfnih čvorova. Adjuvantna radioterapija indicirana je za široko invazivne tumore. Maligni tumor mixtus izuzetno je agresivan oblik tumora žlijezda slinovnica, kod kojeg se recidivi javljaju u 23 do 50%. Metastaze se javljaju u većini slučajeva u plućima, kostima, središnjem živčanom sustavu i abdomenu (12).

4.2.2.12. Karcinom malih stanica

Karcinomi malih stanica čine samo 1% tumora žlijezda slinovnica koji uglavnom zahvaćaju muškarce starije od 50 godina. Najčešće se pojavljuje u parotidnoj žlijezdi ali i u svim drugim velikim i malim žlijezdama slinovnicama. Klinički je karcinom malih stanica opisan kao

brzorastuća, bezbolna tvorba koja uzrokuje cervikalnu limfadenopatiju i paralizu ličnog živca. Makroskopski je tumor sive ili bijele boje, loše ograničen pa stoga infiltrira okolni žlijezdani parenhim i ostala meka tkiva. Mogu biti vidljiva područja nekroze i krvarenja. Recidivira u više od 50% slučajeva. Također u istom postotku daje i udaljene metastaze, najčešće hematogenim putem. Petogodišnje preživljenje kod pacijenata s karcinomom malih stanica varira od 13 do 46% (12).

4.2.2.13. Karcinom velikih stanica

Karcinom velikih stanica također je vrlo rijedak oblik žlijezdanih neoplazmi, ali izuzetno zloćudan. U najvećem broju slučajeva zahvaća parotidnu žlijezdu, ali zabilježeni su i slučajevi njegove pojave u malim žlijezdama slinovnicama. Brzo raste, obično fiksiran za okolno tkivo. Paraliza ličnog živca i povećanje vratnih limfnih čvorova česti su klinički nalazi kod ove vrste tumora. Loše je ograničen, prodire u masno i mišićno tkivo u okolici žlijezde i posjeduje zone nekroze i krvarenja. Karcinom velikih stanica agresivan je tumor žlijezdanog tkiva koji često recidivira. Metastazira u cervikalne vratne čvorove i u udaljena područja (12).

4.2.2.14. Limfoepitelni karcinom

Limfoepitelni karcinom je rijedak oblik žlijezdanih tumora čija se pojava povezuje s prisutnošću Epstein-Barrovog virusa u organizmu. U 80% zahvaća parotidnu žlijezdu, zatim submandibularnu i na kraju male žlijezde slinovnice usne šupljine, orofarinksa i hipofarinksa. Klinički je vidljiva oteklina parotide ili submandibularne žlijezde koja može ali ne mora biti bolna. Uznapredovali oblici limfoepitelnog karcinoma su fiksirani za okolno tkivo. Paraliza ličnog živca pojavljuje se u 20% slučajeva. Tumor ima sklonost širenju u cervikalne limfne čvorove, a udaljene metastaze pojavljuju se u 20% slučajeva. Najčešće metastazira u pluća, jetru, kosti i mozak. Petogodišnje preživljenje nakon kombinacije kirurške i radioterapije iznosi 75 do 86% (12).

4.2.2.15. Mukoepidermoidni karcinom

Mukoepidermoidni karcinom najčešći je maligni oblik tumora žlijezda slinovnica, kako u odraslih tako i u djece. Češći je u žena, oko 45 godine života. U 50% slučajeva nastaje u velikim žlijezdama slinovnicama: 45% u parotidnoj žlijezdi i 5% u submandibularnoj žlijezdi. Ostatak se razvija u malim žlijezdama slinovnicama nepca, jezika, bukalne sluznice i retromolarnog područja. Klinički izgleda kao bezbolna, tvrda oteklina, pričvršćena za okolno tkivo. Sluznica koja oblaže nepčani mukoepidermoidni karcinom može biti papilarna a kortikalna kost može pokazivati površinsku resorpciju. Simptomi mogu uključivati bol, naglušost, parestezije, paralizu ličnog živa, otežano gutanje, krvarenje i trizmus. Tumor je vrlo agresivnog karaktera; brzo metastazira. Palatinalne lezije šire se u gornji respiratorni trakti bazu lubanje. MEC usana metastazira u submentalne limfne čvorove, a intraoralni MEC u submandibularne, postaurikularne i gornje jugularne limfne čvorove vrata. Kako bolest napreduje, regije III, IV i V također mogu biti zahvaćene. Udaljene metastaze nalaze se u plućima, jetri, kostima i mozgu (1,12).

5. LIJEČENJE TUMORA MALIH ŽLIJEZDA SLINOVNICA

Standardno liječenje tumora malih žlijezda slinovnica, benignih i malignih, jest kirurška ekscizija. Disekcija vrata je indicirana u slučaju dokazanih metastaza u vratu ili kada se primarni tumor nalazi u području vrata.

Postoperativna radioterapija indicirana je kod pacijenata s lošim prognostičkim faktorima: pozitivni rubovi, resorpcija kosti, perineuralni rast, zahvaćanje nervusa facialisa, veliki tumori, prisutnost metastaza i kod inoperabilnih tumora (1).

Uloga kemoterapije je i dalje upitna; indicirana je u palijativnoj fazi bolesti za ublažavanje simptoma, u slučaju recidiva ili inoperabilnog tumora, kod pacijenata koji nisu u mogućnosti primiti radioterapiju i u pacijenata s udaljenim metastazama (18).

5.1. Kirurška terapija

U 80% slučajeva malignih tumora malih žlijezda slinovnica histopatološki se radi o adenoidnom cističnom karcinomu ili mukoepidermoidnom karcinomu. Pacijenti koji boluju od mukoepidermoidnog karcinoma u većini slučajeva će se obratiti liječniku u ranom stadiju bolesti, dok se kod adenoidnog cističnog karcinoma dijagnoza postavlja već u uznapređovalom stadiju bolesti. Biopsija je nužna kako bi se odredio točan tip neoplazme i sukladno tomu započelo s liječenjem. Terapija karcinoma malih žlijezda slinovnica uključuje široku kiruršku eksciziju tumora sa ili bez disekcije vrata i sa rekonstrukcijom tkiva na kraju terapije ili bez, ovisno o veličini i lokalizaciji primarnog tumora. U manje od 10% pacijenata je prisutna cervikalna limfadenopatija i ti pacijenti se podvrgavaju disekciji vrata što znači odstranjenje limfnih čvorova i putova u vratu. Razlikujemo kurativnu i elektivnu disekciju vrata. Kurativna disekcija vrata je kirurška metoda koja se provodi kada postoje klinički prisutne metastaze u limfnim čvorovima za razliku od elektivne disekcije koja se još naziva i profilaktička disekcija, koja se provodi kada su vratni limfni čvorovi klinički negativni. U regiji I nalaze se submentalni i submandibularni limfni čvorovi, u regiji II gornji jugularni, u regiji III srednji jugularni, a u regiji IV donji jugularni limfni čvorovi. U regiji V su limfni

čvorovi stražnjeg vratnog trokuta odnosno čvorovi u trokutu klavikula, m. trapezius, stražnji rub m. sternocleidomastoidea. Regija VI uključuje pre i paratrahealne, prekrikoidne i peritiroidne limfne čvorove (6,19).

Terapija izbora u slučaju benignih epitelnih tumora žlijezda slinovnica je široka kirurška ekscizija nakon koje može biti potrebna rekonstrukcija tkiva, ovisno o mjestu nastanka primarnog tumora. Ekscizija sa 5 mm zdravih rubova je odgovarajuća terapija. Perioist je donja granica ekscizije u slučajevima kada kost nije zahvaćena tumorom, a obično kod benignih tumora nije. U tumora niskog stupnja malignosti ekscizija se radi do 1cm u zdravo tkivo. Za rekonstrukciju tkiva najčešće se koriste obturatori, lokalni režnjevi ili palatinalni transplantati koji sekundarno cijele. U slučajevima tumora visokog stupnja malignosti ili zahvaćenosti kosti, kao kod adenoidnog cističnog karcinoma, indicirana je parcijalna resekcija kosti donje ili gornje čeljusti. U slučaju adenoidnog cističnog karcinoma u području nepca, treba obratiti pažnju na n.palatinus major, a u donjoj čeljusti na n.alveolaris inferior. Ukoliko tumor pokazuje kranijalno širenje, zahvaćenost orbite i infiltraciju pterigoidnih mišića, opseg operacije se povećava jednako kao i rizik za preživljenjem pacijenta. Disekcija vrata obično nije potrebna osim u slučaju pozitivnih vratnih limfnih čvorova kada se nakon disekcije vrata radi primarna rekonstrukcija mikrovaskularnim režnjevima fibularne arterije ili duboke cirkumfleksne ilijačne arterije. Za sekundarnu rekonstrukciju može poslužiti vrh ilijačne kosti.

Većina tumora gornje usne je benignog karaktera pa se tako i liječi, dok su tumori malih žlijezda slinovnica donje usne, jezika i bukalne sluznice gotovo uvijek maligni i zahtijevaju široku eksciziju (20,21).

5.2. Radioterapija

Radioterapija kao prva metoda izbora indicirana je relativno rijetko. Preporuča se u slučaju inoperabilnog tumora žlijezde, nemogućnosti eliminacije cijele tumorske tvorbe kirurškom terapijom, u slučaju pozitivnih rubova i prilikom pojave recidiva.

Radioterapija je gotovo uvijek indicirana u kombinaciji s kirurškom ekscizijom u liječenju benignih tumora žlijezda slinovnica.

Adjuvantnu radioterapiju je preporučljivo uraditi odmah postoperativno, a ne pri pojavi recidiva, zbog manje mogućnosti nuspojava. Nuspojave nakon zračenja glave i vrata su: audiovestibularne poteškoće, vaskularni problemi, kserostomija, zračenjem inducirana pojava malignih neoplazmi, kožne promjene, radionekroza i ozljeda kranijalnih živaca, iako vrlo rijetko (1).

5.3. Kemoterapija

Kemoterapija je rezervirana za palijativno liječenje pacijenata s udaljenim metastazama ili regionalnim recidivima koji nisu prikladni za ponovnu kiruršku eksciziju ili zračenje.

Pacijenti koji boluju od adenoidnog cističnog karcinoma, adenokarcinoma i malignog pleomorfog adenoma bolje reagiraju na terapiju kombinacijom antraciklina-platine, dok drugi koji boluju od mukoepidermoidnog karcinoma i nediferenciranih oblika karcinoma bolje odgovaraju na terapiju koja se koristi i kod karcinoma skvamoznih stanica i karcinoma glave i vrata, kao što su cisplatin, 5-floruracil i metotreksat.

Ne postoji jasan dokaz da jedno sredstvo ili kombinacija više njih povećava preživljenje pacijenata s rekurentnim i/ili metastatskim tumorima žlijezda slinovnica (1,18).

5.4. Metastaze i prognoza

Tumori žlijezda slinovnica metastaziraju limfogeno i hematogeno. Najčešće limfogeno metastaziraju u regionalne limfne čvorove u području vrata. Maligni tumori malih žlijezda slinovnica metastaziraju u vratne limfne čvorove u 13 do 22% slučajeva, ovisno o histološkom tipu tumora. Ukoliko su limfni čvorovi vrata pozitivni, indicirana je disekcija vrata. Ukoliko pak hematogeno metastaziraju, najčešće zahvaćaju pluća, a zatim i kosti, jetru i druge organe. Adenoidni cistični karcinom, adenokarcinomi koji nisu drugačije specificirani, maligni tumor mixtus, karcinom malih stanica i karcinom izvodnih kanala najčešće daju udaljene metastaze.

Zbog relativno rijetke pojave ovih tumora i velike raznovrsnosti histoloških oblika, teško je dati točnu prognozu pojedine bolesti.

Liječenjem ovih tumora može se postići privremena stabilizacija stanja, međutim ne može se očekivati potpuno izlječenje. Karcinom skvamoznih stanica visokog stupnja i adenokarcinomi vrlo su agresivni oblici tumora žlijezda slinovnica i zato je preživljenje nakon godinu dana jako nisko. Adenoidni cistični karcinom, naprotiv, dobro odgovara na kemoterapiju i stoga je u tom slučaju preživljenje bolje (1).

6. RASPRAVA

Tumori žlijezda slinovnica čine 2 do 6,5% svih tumora glave i vrata. Od toga 10 do 15% otpada na tumore malih žlijezda slinovnica. 50% tumora malih žlijezda slinovnica je malignog karaktera. Etiologija ovih tumora uglavnom je nepoznata ali pojava tumora mogla bi se povezati sa genetskim i okolišnim čimbenicima. Zračenje se spominje kao rizični faktor, jednako kao i izloženost virusima.

Dijagnostika tumora temelji se na detaljnoj anamnezi i kliničkom pregledu, zatim ultrazvučnoj tehnici, sijalografiji i scintigrafiji, magnetnoj rezonanciji i kompjutorskoj tomografiji. Prije odluke o načinu liječenja, potrebno je učiniti biopsiju promijenjenog tkiva žlijezde i učiniti patohistološku analizu kako bi se dobili točni podaci o histološkom tipu tumora.

Tumore malih žlijezda slinovnica dijelimo na benigne i maligne epitelne tumore. Za klasifikaciju se koristi histološka podjela Svjetske zdravstvene organizacije iz 2005. godine. Klinički su ovi tumori uglavnom asimptomatski, oticanje je najčešće jedini simptom. Može se pojaviti bolnost u slučaju perineuralnog širenja, resorpcija kosti kod tumora malih slinovnica nepca i paraliza n. facialis.

Liječenje tumora malih žlijezda slinovnica je prvenstveno kirurško. Izvodi se kirurška ekscizija tumora do dobivanja zdravih rubova. Radioterapija je indicirana postoperativno radi smanjenja mogućnosti recidiva. Kao prva metoda liječenja, radioterapija se izvodi kod inoperabilnih tumora i kada ne postoji mogućnost potpunog kirurškog odstranjenja tumora. Kemoterapija je rezervirana samo za ublažavanje simptoma kod palijativnih oblika tumora.

7. ZAKLJUČAK

Tumori malih žlijezda slinovnica su relativno rijetki. Mogu se pojaviti na bilo kojem mjestu na kojemu ima malih žlijezda slinovnica a to su područje usne šupljine, nosne šupljine, paranazalnih sinusa, ždrijelo, grkljan i gornji dišni putevi. Najčešće se tumori pojavljuju na području nepca, zatim gornje i donje usne i bukalne sluznice.

Tumore malih žlijezda slinovnica dijelimo na maligne i benigne. Gotovo 50% tumora je malignog karaktera, stoga je potrebno provesti detaljnu dijagnostiku kako bi se pravilno liječio svaki pojedini oblik. Najveći problem je što većina tumora raste asimptomatski i dugo vremena, pa se pacijent obrati liječniku kada je bolest već u uznapredovaloj fazi.

Liječenje je prvenstveno kirurško uz adjuvantnu radioterapiju ili bez nje, ovisno o lokalizaciji i histološkom tipu tumora. Učinak kemoterapije još je u fazi ispitivanja.

8. LITERATURA

1. Bradley PJ, Guntinas-Lichius O. Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2011.
2. Bumber Ž, et al. Otorinolaringologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004.
3. Bagatin M, Virag M, i sur. Maksilofacijalna kirurgija. Zagreb: Školska knjiga, 1991.
4. Klijanienko J, Vielh P. Monographs in Clinical Cytology Vol. 15: Salivary Gland Tumours. Basel: Karger; 2000.
5. Krajina Z. Otorinolaringologija i cervikofacijalna kirurgija. Knjiga II, Zagreb: Školska knjiga; 1986.
6. Myers N, Ferris RL. Salivary Gland Disorders. New York: Springer; 2007.
7. Krmpotić-Nemanić J. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada – Zagreb; 1977.
8. Witt RL. Salivary Gland Diseases: Surgical and Medical Management. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2005.
9. Ahmad T, Naeem M, Ahmad S, Samad A, Nasir A. Fine needle aspiration cytology (FNAC) and neck swellings in the surgical outpatient. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2008 Jul-Sep;20(3):30-2.
10. Nicholson DA. Contrast media in sialography: a comparison of Lipiodol Ultra Fluid and Urografin 290. Clin Radiol. 1990 Dec;42(6):423-6.
11. Simović S. Bolesti žlijezda slinovnica. Zagreb: Školska knjiga, 1994.
12. Barnes L, Evenson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005.
13. Vaidya AD, Pantvaidya GH, Metgudmath R, Kane SV, D'Cruz AK. Minor salivary gland tumors of the oral cavity: a case series with review of literature. J Cancer Res Ther. 2012 Jan;8 Suppl 1:S111-5.
14. Andersson L, Kahnberg KE, Pogrel MA. Oral and Maxillofacial Surgery. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2010.
15. Dautović S, Tomić-Ćuk I. Tumori maksilofacijalne regije. Sarajevo: Rail Print; 1998.
16. Kalogjera L, Trotić R, Ivkić M. Skripta iz otorinolaringologije za studente stomatologije. Zagreb: Znanje; 2001.
17. Sharma Y, Maria A, Chhabria A. Pleomorphic adenoma of the palate. Natl J Maxillofac Surg. 2011 Jul-Dec; 2(2): 169–71.

18. Airoidi M, Brando V, Giordano C, Gabriele P, Bussi M, Cortesina G. Chemotherapy for recurrent salivary gland malignancies: experience of the ENT Department of Turin University. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1994 Mar-Apr;56(2):105-11.
19. Virag M. Disekcija vrata: Logika i klasifikacija. *Medicinar – Nastavni tekstovi,* 1999;40(Sup.1):45-9.
20. Ord RA, Pazoki AE. *Oral and Maxillofacial Surgery, Second Edition: Salivary Gland Disease and Tumors.* Ontario: BC Decker, Inc.: 2004.
21. Moore BA, Burkey BB, Netterville JL, Butcher RB, Amedee RG. Surgical Management of Minor Salivary Gland Neoplasms of the Palate. *Ochsner J.* 2008 Winter; 8(4): 172–80.

9. ŽIVOTOPIS

Ana-Marija Svorcina rođena je 20. rujna 1990. u Zagrebu. U Zagrebu završava osnovnu i srednju školu. Studij dentalne medicine upisuje na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2010. godine. Za vrijeme studija asistirala je u dvjema privatnim stomatološkim ordinacijama u Zagrebu. Služi se engleskim i talijanskim jezikom.