

Tumori žlijezda slinovnica

Aneta Benković¹

Matija Borovac¹

dr. sc. Marko Tarle, dr. med.²

[1]Studentice 6. godine, Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet

[2]Katedra za maksilofacijalnu kirurgiju, Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet

SAŽETAK

Tumori žlijezda slinovnica čine 3-6 % svih tumora glave i vrata, s najvećom učestalošću u parotidnoj žlijezdi. Etiologija nije u potpunosti razjašnjena, no poznati su određeni rizični čimbenici poput izloženosti zračenju, kemijskim agensima i specifičnim genetskim mutacijama. Dobročudni tumori, kao što su pleomorfni adenom i Warthinov tumor, obično imaju povoljnu prognozu, dok maligni, poput mukoepidermoidnog i adenoidnog cističnog karcinoma, zahtijevaju agresivniji terapijski pristup. Dijagnostički postupci obuhvaćaju klinički pregled, citološku punkciju pod ultrazvučnom kontrolom te slikovne metode (MR i MSCT), dok je liječenje primarno kirurško. Kod benignih tumora često se izvodi parcijalna parotidektomija uz očuvanje funkcije facijalnog živca, dok maligni tumori zahtijevaju radikalnije zahvate uz adjuvantnu terapiju. Napredak kirurških tehnika smanjio je učestalost komplikacija, no potencijalne postoperativne posljedice uključuju parezu facijalnog živca i Freyin sindrom. Pravovremena dijagnoza i multidisciplinarni pristup ključni su za optimalne ishode.

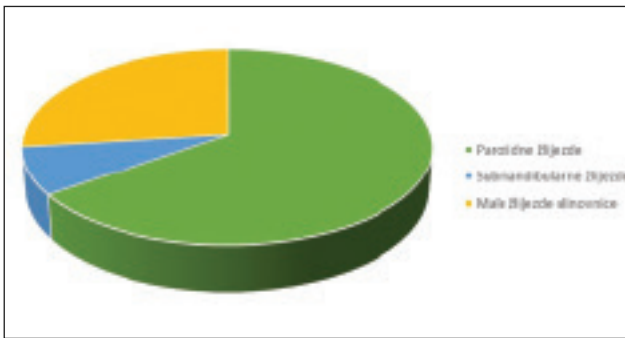
Ključne riječi: žlijezde slinovnice, pleomorfni adenom, mukoepidermoidni karcinom, dijagnostika tumora, kirurško liječenje

Uvod

Žlijezde slinovnice su egzokrine žlijezde odgovorne za proizvodnju i izlučivanje sline. Postoje tri glavne parne žlijezde slinovnice: parotidna, submandibularna i sublingvalna. Parotidna žlijezda najveća je od svih žlijezda slinovnica i smještena je između sternokleidomastoidnog mišića i m. masetera, protežući se od visine mastoida do neposredno ispod kuta mandibule. Njena glavna funkcija je izlučivanje serozne sline bogate enzimom amilazom, koji započinje razgradnju ugljikohidrata. Submandibularna žlijezda smještena je između prednjeg i stražnjeg trbuha digastričnog mišića i odgovorna je za proizvodnju miješane sline, koja je većinom serozna, a manjim dijelom mukozna. Sublingvalna žlijezda najmanja je od glavnih žlijezda slinovnica i smje-

štena je superiorno od m. mylohyoideusa između mandibule i m. genioglossusa. Proizvodi pretežno mukoznu slinu (1).

Tumori žlijezda slinovnica čine 3-6 % svih tumora glave i vrata. Iako su relativno rijetki, predstavljaju izazov zbog raznolike histološke građe i različitih kliničkih prezentacija. Najčešće zahvaćaju parotidnu žlijezdu (80 %), dok su tumori submandibularnih, sublingvalnih i malih žlijezda slinovnica znatno rjeđi (Slika 1.). Pravilo veličine sugerira da su tumori većih žlijezda češće benigni (75-80 %), dok se kod manjih žlijezda pojavljuju malignije tvorbe. Histološka klasifikacija tumora žlijezda slinovnica prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji najpoznatija je podjela tumora žlijezda slinovnica i prikazana je u Tablici 1.



Slika 1. Raspodjela tumora žlijezda slinovnica

Tablica 1. Histološka klasifikacija tumora žlijezda slinovnica prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji iz 2017.

ZLOČUDNI TUMORI	DOBROČUDNI TUMORI
<ul style="list-style-type: none"> Mukoepidermoidni karcinom Adenoidni cistični karcinom Karcinom acinusnih stanica Polimorfni adenokarcinom Karcinom svijetlih stanica Adenokarcinom bazalnih stanica Intraduktalni karcinom Adenokarcinom, NOS Duktalni karcinom Mioepitelni karcinom Epitelni-mioepitelni karcinom Karcinom nastao iz pleomorfnog adenoma Sekretorni karcinom Sebacealni adenokarcinom Karcinosarkom Slabo diferencirani karcinomi: <ul style="list-style-type: none"> Nediferencirani karcinom Neuroendokrini karcinom velikih stanica Neuroendokrini karcinom malih stanica Limfoepitelni karcinom Planocelularni karcinom Onkocitni karcinom Nesigurni maligni potencijal: Sijaloblastom 	<ul style="list-style-type: none"> Pleomorfni adenom Mioepiteliom Bazocelularni adenom Warthinov tumor Onkocitom Limfadenom Cistadenom Papilarni sijaloadenom Duktalni papilom Sebacealni adenom Kanalikularni adenom i drugi duktalni adenomi
	NETUMORSKE EPITELNE LEZIJE
	<ul style="list-style-type: none"> Sklerozirajuća policistična adenoza Nodularna onkocitna hiperplazija Limfoepitelni sijaloadenitis Interkalarna duktalna hiperplazija
	DOBROČUDNE MEKOTKIVNE LEZIJE
	<ul style="list-style-type: none"> Hemangiom Lipom / sijalolipom Nodularni fasciitis
	HEMATOLIMFOIDNI TUMORI
	<ul style="list-style-type: none"> Ekstranodalni limfom marginalne zone limfatičnog tkiva povezan sa sluznicama (MALT limfom)

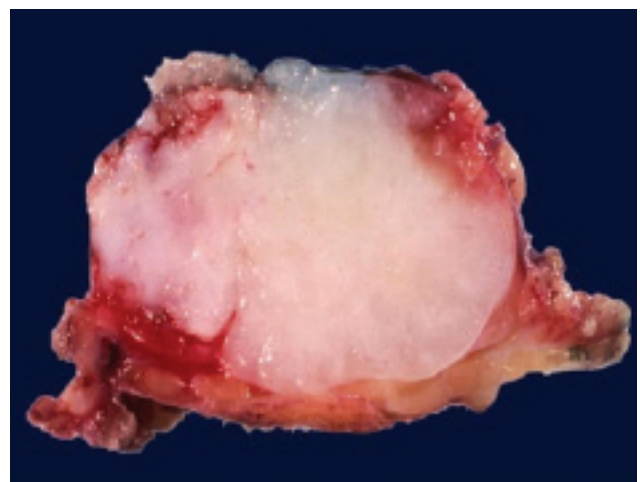
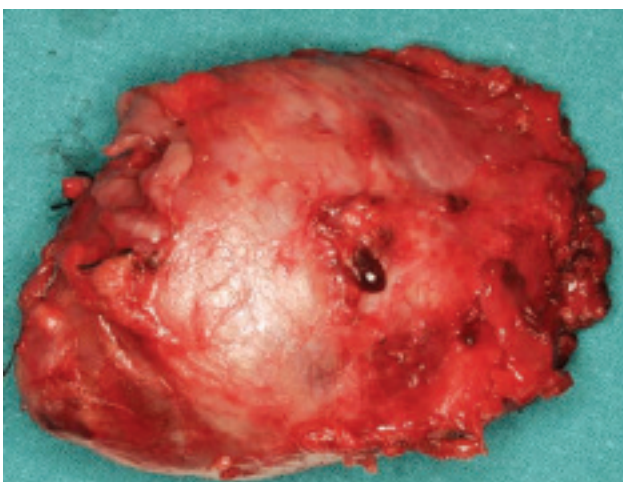
„Pravilo 80“ specifično je za pleomorfni adenom i ukazuje na to da se 80 % tumora parotidne žlijezde nalazi u površinskom režnju, a od njih je 80 % upravo pleomorfni adenom. (2-4).

Etiologija

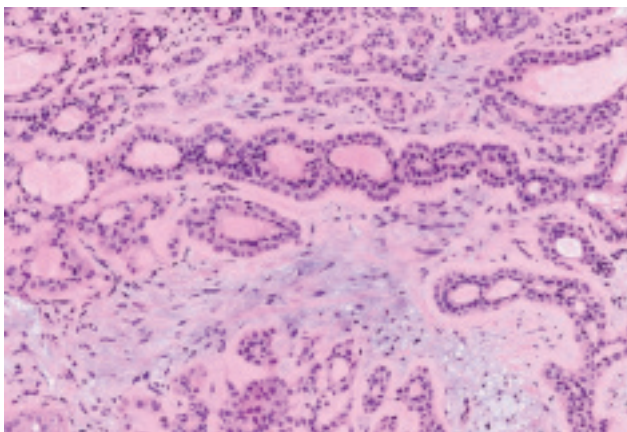
Etiologija tumora žlijezda slinovnica nije potpuno razjašnjena, no poznati su neki rizični čimbenici. Izloženost ionizirajućem zračenju povezana je s povećanim rizikom razvoja tumora, osobito kod pacijenata koji su prošli terapiju zračenjem zbog drugih maligniteta. Također, kemijska izloženost (npr. drvena prašina, kemikalije u industriji kože i tekstila) može povećati rizik, kao i infekcije virusima poput Epstein-Barr virusa i HIV-a. Nedavno su otkrivene genetske mutacije, posebice u genima p53, HER2 i MYB, koje igraju značajnu ulogu u patofiziologiji malignih tumora žlijezda slinovnica (2-4).

Dobročudni tumori

Pleomorfni adenom najčešći je benigni tumor žlijezda slinovnica i čini oko 35 % svih tumora. Najčešće se javlja u parotidnoj žlijezdi kao spororastući, bezbolni čvor (Slika 2.). Lokaliziran je uglavnom u površinskom režnju i rijetko uzrokuje bolove ili parezu facijalnog živca. Iako je histološki benigni tumor, u 2-4 % slučajeva može maligno alterirati u karcinom. Ako se ne liječi na vrijeme, može narasti do velikih dimenzija. Tumor ima kapsulu koja može biti prekinuta, što povećava rizik recidiva ako se ne ukloni u cijelosti. Najčešće pogađa osobe u dobi od 30 do 60



Slika 2. Izgled pleomorfog adenoma parotidne žlijezde, s ljubaznošću dr. sc. Marko Tarle



Slika 3. Histološka slika pleomorfno adenoma (HE x 100), s ljubaznošću dr. sc. Marko Tarle

godina, a kod djece se rijetko pojavljuje (4) (Slika 3.). Warthinov tumor drugi je najčešći benigni tumor žlijezda slinovnica i često je povezan s pušenjem. Najčešće se pojavljuje kod starijih muškaraca i lokalizira u repu parotidne žlijezde, u blizini angulusa mandibule. Bilateralnost se javlja u 10-17 % slučajeva. Tumor raste sporo, bezbolan je, ali može izazvati bolnu oteklinu. Histološki se sastoji od dukalnog epitela i strome bogate limfocitima koji tvore folikule. Ima dobru prognozu i minimalan rizik od malignosti, no recidivi su mogući kod nepotpunog uklanjanja. (4, 5). Uz pleomorfni adenom i Warthinov tumor, tu su i drugi rijetki benigni tumori, poput onkocitoma i adenoma bazalnih stanica. Onkocitom je benigni tumor koji se sastoji od velikih stanica s mitohondri-

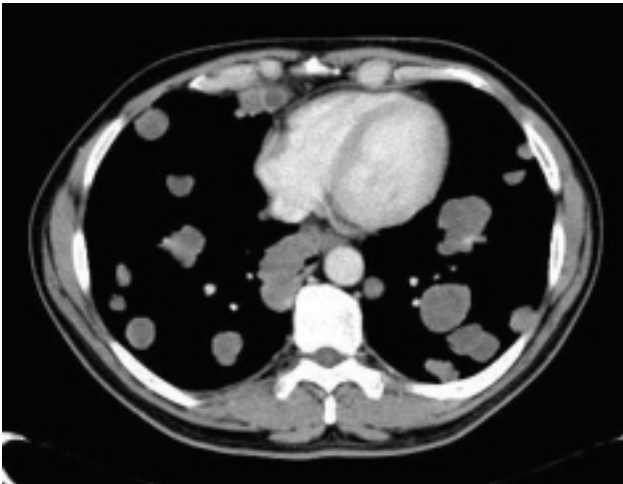


Slika 4. Mukoepidermoidni karcinom male žlijezde slinovnice nepca, s ljubaznošću dr. sc. Marko Tarle

jima, što mu daje karakterističnu crnu boju na histološkim preparatima. Onkocitomi se najčešće nalaze u parotidnoj žlijezdi, a rijetko metastaziraju. Iako su benigni, mogu uzrokovati bolne otekline, a kirurško uklanjanje je obavezno zbog visoke stope recidiva (6). Adenom bazalnih stanica rijedak je benigni tumor koji najčešće zahvaća male žlijezde slinovnice, obično na usnici ili obraznoj sluznici. Histološki je sastavljen od bazalnih stanica i niskog je stupnja malignosti, ali zbog svojeg sporog rasta može izazvati nelagodu ili bolnu oteklinu u zahvaćenom području. Rijetko uzrokuje ozbiljne komplikacije, ali je potrebno uklanjanje da bi se spriječio daljnji rast ili komplikacije u okolnim tkivima (6).

Zloćudni tumori

Mukoepidermoidni karcinom najčešći je maligni tumor žlijezda slinovnica, a čini 35 % svih malignih slučajeva. Tumor zahvaća sve dobne skupine, ali najčešće se javlja u odrasloj dobi. Histološki se sastoji od mukosekretornih, epitelnih i intermedijarnih stanica, a klasificira se u tri gradusa. Tumori niskog gradusa obično imaju povoljniju prognozu, dok su visokogradusni tumori agresivni, s čestim recidivima i metastazama. Visoki gradus karakteriziran je većom staničnom atipijom i mitotskom aktivnošću, što uzrokuje brži rast i širenje tumora. Mukoepidermoidni karcinom može zahvatiti parotidnu žlijezdu, donju usnicu, nepce i druge dijelove usne šupljine, a metastaze se obično šire limfogeno (Slika 4.) (6). Adenoidni cistični karcinom karakterizira agresivna perineuralna invazija koja često uzrokuje bol i parezu facijalnog živca. Iako tumor raste sporo, njegova tendencija prema hematogenom širenju u pluća i bubrege čini ga teško liječivim i često rezultira kasnim postavljanjem dijagnoze metastaza (Slika 5.). Prognoza je najčešće nepovoljna, a liječenje zahtjeva kiruršku resekciju i adjuvantnu terapiju, uključujući radioterapiju. Metastaze mogu biti udaljene i često ne reagiraju na konvencionalne terapije, što dodatno otežava liječenje (6, 7). Karcinom acinusnih stanica, obično ima povoljniju prognozu od drugih malignih tumora. Ovaj tumor zahvaća parotidnu žlijezdu, a premda je niske malignosti, može izazvati recidive. U nekim slučajevima može doći do metastaza u regionalne limfne čvorove, ali u većini slučajeva odgovor



Slika 5. Multiple plućne metastaze adenoid cističnog karcinoma parotidne žlijezde, s ljubaznošću dr. sc. Marko Tarle

na liječenje je dobar, s visokom stopom preživljenja (7). Karcinom nastao iz pleomorfog adenoma vrlo je agresivan maligni tumor koji nastaje iz prethodno dobroćudnog pleomorfog adenoma. Obično zahvaća parotidnu žlijezdu i karakteriziran je brzim širenjem i invazijom u okolna meka tkiva, facijalni živac i regionalne limfne čvorove, te zahtijeva kirurgiju i adjuvantnu terapiju (7).

Dijagnostika i diferencijalna dijagnostika

Dijagnostika tumora žlijezda slinovnica uključuje klinički pregled, citološku punkciju pod kontrolom ultrazvuka i slikovne metode poput MR-a i MSCT-a. Magnetna rezonanca najbolje prikazuje širenje tumora u meka tkiva, dok MSCT otkriva promjene u kostima. Konačna dijagnoza postavlja se patohistološkom analizom (6).

Kod sumnje na tumor žlijezda slinovnica, diferencijalna dijagnoza uključuje širok spektar patoloških stanja koja mogu oponašati tumorske mase. Bolesti koje zahvaćaju žlijezde slinovnice, a nisu tumorske tvorbe prikazane su u Tablici 2. (8, 9, 10).

Liječenje

Liječenje tumora žlijezda slinovnica u najvećem se dijelu temelji na kirurškom pristupu, prilagođenom specifičnom tipu i stupnju tumora. Kod dobroćudnih tumora, poput pleomorfog adenoma, najčešće se izvodi površinska parotidektomija, koja podrazumijeva uklanjanje površinskog dijela parotidne žlijezde

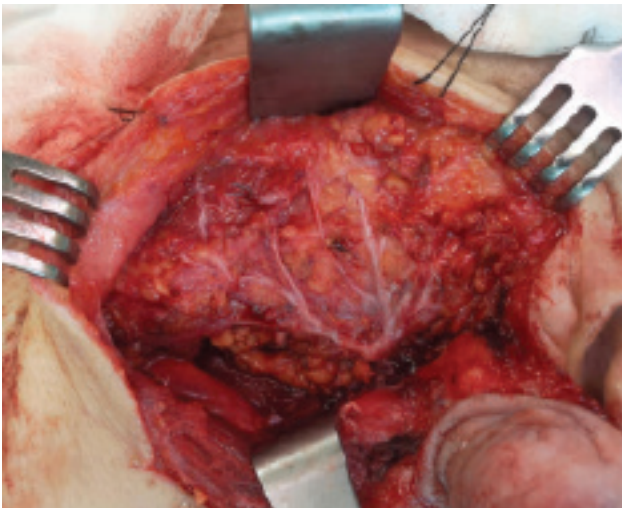
Tablica 2. Diferencijalna dijagnoza tumora žlijezda slinovnica

KATEGORIJA	STANJA
UPALNE PROMJENE	Sijalolitijaza
	Sijaloadenitis
	Sijaloadenoza
	Apscesi žlijezda slinovnica
CISTIČNE TVORBE	Mukokela
	Ranula
	Dermoidne i epidermoidne ciste
SISTEMSKE BOLESTI	Sjögrenov sindrom
	Sarkoidoza
	Metastatski tumori
RAZVOJNE ANOMALIJE	Branchiogeno cista
	Hipoplazija ili displazija žlijezda slinovnica

uz čuvanje facijalnog živca (Slika 6.). Zahvat uključuje preciznu disekciju kako bi se izbjeglo oštećenje facijalnog živca, koji prolazi kroz parotidnu žlijezdu. Ključni anatomske orijentiri za identifikaciju glavnog debla facijalnog živca su mastoidni nastavak, stražnji trbuh digastričnog mišića i hrskavični dio zvukovoda. Kod malignih tumora, kao što je mukoepidermoidni karcinom, liječenje obuhvaća totalnu parotidektomiju, što znači uklanjanje cijele parotidne žlijezde, zajedno s eventualno zahvaćenim strukturama poput facijalnog živca, mišića ili dijelova kosti (Slika 7.). U ovim slučajevima, ako je potrebno žrtvovati facijalni živac zbog infiltracije tumora, planira se imedijatna rekonstrukcija pomoću živčanog grafta, najčešće korištenjem n. auricularis magnus. Radioterapija se primjenjuje kod malignih tumora visokog rizika, osobito u slučaju pozitivnih resekcijskih rubova ili perineuralne invazije. U nekim situacijama, kada tumor zahvaća šire regije, kirurški zahvat uključuje resekciju zvukovoda, ramusa mandibule ili temporalne kosti (6, 7, 11). Za tumore smještene u dubokom režnju parotidne žlijezde, disekcija je zahtjevnija zbog blizine neurovaskularnih struktura. Disekcija započinje od površinskog režnja s postupnim otkrivanjem i zaštitom svih grana facijalnog živca prije uklanjanja dubokog režnja. Kod submandibularnih i sublingvalnih žlijezda liječenje uključuje ekstirpaciju cijele žlijezde s rubovima zdravog tkiva. Submandibularna disekcija



Slika 6. Površinska parotidektomija s očuvanjem facijalnog živca kod pacijenta s Warthinovim tumorom lijeve parotidne žlijezde, s ljubaznošću dr. sc. Marko Tarle



Slika 7. Totalna parotidektomija s očuvanjem facijalnog živca kod pacijenta s adenoid cističnim karcinomom lijeve parotidne žlijezde, s ljubaznošću dr. sc. Marko Tarle

zahtijeva zaštitu lingvalnog i hipoglosnog živca, kao i podvezivanje Warthonova kanala što bliže bazi usne šupljine. U malignim slučajevima višeg stupnja, disekcija vrata postaje nužna za uklanjanje zahvaćenih limfnih čvorova (7, 11).



Slika 8. Pareza desnog facijalnog živca, s ljubaznošću dr. sc. Marko Tarle

Kod tumora malih žlijezda slinovnica, liječenje ovisi o lokalizaciji i tipu tumora. Dobročudni tumori liječe se ekscizijom zahvaćene žlijezde i okolnog tkiva, dok se maligni tumori liječe opsežnijom resekcijom uz osiguranje jasnih rubova resekcije i eventualnom disekcijom vrata. Elektivna disekcija vrata indicirana je kod visokorizičnih tumora ili perineuralne invazije (6, 7).

Posljedice liječenja

Postoperativne komplikacije liječenja tumora žlijezda slinovnica u današnje vrijeme zbog razvoja kirurških tehnika i dobre preoperativne dijagnostike vrlo su rijetke. Najučestalije komplikacije nakon provedene parotidektomije su trajna i prolazna pareza facijalnog živca te Freyin sindrom (Slika 8.). Pareza facijalnog živca najčešće se pojavljuje nakon totalne parotidektomije i zahvaća granu ramus marginalis mandibulae, a obično se povlači unutar šest mjeseci. Freyin sindrom poznat kao „gustatorno znojenje“ može se pojaviti kada tijekom operacija dođe do oštećenja živca pa umjesto normalnog salivatornog odgovora prilikom pomisli na hranu i jela dolazi do pojave crvenila kože i znojenja preaurikularne regije. Ostale komplikacije uključuju hematome, infekcije i trizmus, koji nastaju zbog ožiljkastog tkiva nakon kirurških zahvata (7).

Zaključak

Iako vrlo rijetki, tumori žlijezda slinovnica izazovni su u dijagnostici kliničara zbog svoje raznolike histološke građe i različitih kliničkih prezentacija. U većini slučajeva, tumori velikih žlijezda slinovnica benigne su tvorbe, dok kod malih žlijezda slinovnica

češće viđamo maligne tvorbe. Zbog nerazjašnjene etiologije, a poznatih rizičnih čimbenika, potrebno je pažljivo pratiti pacijente s predispozicijom za razvoj tumora žlijezda slinovnica. U slučaju sumnje na tumor potrebno je pravilno provesti dijagnozu uz

klinički pregled, citološku punkciju pod kontrolom ultrazvuka i slikovne metode poput MR-a i MSCT-a. Pravovremena dijagnoza, precizna kirurgija i multidisciplinarni pristup ključni su za minimizaciju komplikacija i optimizaciju ishoda liječenja.

Literatura

1. Ghannam MG, Singh P. Anatomy, Head and Neck, Salivary Glands. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538325/>
2. Bradley PJ, Guntinas-Lichius O. *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2011.
3. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, eds. *World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors*. Lyon: IARC; 2017.
4. Carlson E, Ord R. *Salivary Gland Pathology: Diagnosis and Management*. New Jersey: John Wiley & Sons; 2016.
5. Lukšić I, Virag M, Manojlović S, Macan D. Salivary gland tumours: 25 years of experience from a single institution in Croatia. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40:75-81.
6. Shah J, Patel S, Singh B. *Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2012.
7. Cummings CW, Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, eds. *Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery*. Philadelphia: Elsevier; 2021.
8. American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. (n.d.). *Salivary gland disorders overview*, <https://www.entnet.org>
9. Ellis, G. L., & Auclair, P. L. (2008). *Tumors of the salivary glands*. Armed Forces Institute of Pathology
10. Thompson, L. D. R. (2021). *Salivary gland pathology*. Cambridge University Press.
11. Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, eds. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.