

**Stanisław Bień, Magdalena Ziółkowska, Bartłomiej Kamiński,
Artur Klimas, Sławomir Okła, Sylwia Postuła, Stanisław Żyłka**

Zakład Onkologii, Opieki i Terapii Paliatywnej

Instytutu Pielęgniarstwa i Położnictwa

Wydział Nauk o Zdrowiu Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach

Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. Bień

Dziekan: prof. zw. dr hab. W. Dutkiewicz

Dział Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi

Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach

Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. Bień

Dyrektor: dr n. med. S. Góźdź

**OCENA EPIDEMIOLOGICZNA I KLINICZNA NOWOTWORÓW
GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH****STRESZCZENIE**

W latach 2001-2005 w Dziale Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach diagnozowano i leczono 204 pacjentów z nowotworami gruczołów ślinowych. Guzy nowotworowe zlokalizowane były w 78,4% w śliniankach przyusznych, w 11,8% śliniankach podżuchwowych i 9,8% w małych gruczołach ślinowych. W analizowanym materiale 69,6% stanowiły nowotwory niezłośliwe. Dominującymi guzami w tej grupie były gruczolak wielopostaciowy i guz Warthina. Do najczęstszych guzów złośliwych (30,4%) należały gruczolakorak, rak gruczołowato-torbielowaty i rak płaskonabłonkowy, przy czym odsetek guzów złośliwych w śliniance przyusznej wynosił 23,7%, w śliniance podżuchwowej 62,5%, a w małych gruczołach ślinowych 45,0%. Większość (73,8%) nabłonkowych nowotworów złośliwych dużych gruczołów ślinowych była rozpoznawana w wysokim stopniu zaawansowania klinicznego. Podstawową metodą terapii nowotworów niezłośliwych gruczołów ślinowych było leczenie operacyjne, a w przypadku nowotworów złośliwych leczenie operacyjne skojarzone z radioterapią.

Słowa kluczowe: nowotwory gruczołów ślinowych, epidemiologia, histopatologia, leczenie.

SUMMARY

In the period from 2001 to 2005, in the Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Holy Cross Cancer Center in Kielce, 204 patients with salivary glands tumors were diagnosed and treated. In 78.4% tumors were localized in parotid glands; 11.8% in submandibular glands and 9.8% in minor salivary glands. 69.6% tumors were diagnosed as benign, and dominant pathology in this group were pleomorphic adenoma and Warthin's tumor. The most common types of malignant tumors (30.4%) were adenocarcinoma, carcinoma adenoides cysticum and carcinoma planoepitheliale, and distribution of malignant tumors was 23.7% in parotid gland, 62.5% in submandibular gland, and 45.0% in minor salivary glands. Most of epithelial malignant tumors in major salivary glands were diagnosed in advanced clinical stage of the disease. The surgery was treatment of choice in therapy of benign tumors, and in malignant tumors - surgery with subsequent radiotherapy.

Key words: salivary glands neoplasms, epidemiology, pathology, treatment.

WSTĘP

Nowotwory wywodzące się z gruczołów ślinowych stanowią ok. 3-4% wszystkich guzów głowy i szyi [1]. Mogą rozwijać się w tzw. dużych gruczołach ślinowych (śliniance przyusznej, podżuchwowej, czy podjęzykowej) i w małych gruczołach ślinowych – drobnych ogniskach tkanki gruczołowej, rozproszonych w błonie śluzowej górnego odcinka drogi pokarmowej i oddechowej. Drobne gruczoły ślinowe, których liczbę szacuje się na 600-1000, najliczniej zgromadzone są w błonie śluzowej jamy ustnej i ustnej części gardła, ale spotkać je można również w jamie nosa, wewnątrz krtani czy w zatokach przynosowych.

Według danych z piśmiennictwa ok. 80% wszystkich nowotworów gruczołów ślinowych zlokalizowanych jest w śliniankach przyusznych, 10-25% przypada na ślinianki podżuchwowe i kilka procent dotyczy ślinianek podjęzykowych i małych gruczołów ślinowych [2-5]. Nowotwory złośliwe gruczołów ślinowych stanowią ok. 10-15% wszystkich guzów gruczołów ślinowych [2], przy czym im mniejszy gruczoł ślinowy, tym większe prawdopodobieństwo, że rozwijający się w nim nowotwór będzie złośliwy. W śliniankach przyusznych 10-15% nowotworów to guzy złośliwe, a w śliniankach podżuchwowych – ok. 35%, natomiast w śliniankach podjęzykowych i małych gruczołach ślinowych ok. 2/3 stwierdzanych nowotworów to guzy złośliwe [2, 3, 6]. We wszystkich lokalizacjach nowotworów gruczołów ślinowych wraz z wiekiem zwiększa się znamienne odsetek guzów złośliwych [2, 6].

Nowotwory gruczołów ślinowych charakteryzują się ogromną różnorodnością budowy histopatologicznej, co tłumaczyć można złożoną embriogenezą gruczołu. Powszechnie stosowana klasyfikacja patologiczna guzów ślinianek wg WHO z 1991 r. dzieli nowotwory ślinianek na [7]:

1. gruczołaki (adenoma),
2. raki (carcinoma),
3. nowotwory nienabłonkowe (non-epithelial tumours),
4. chłoniaki złośliwe (malignant lymphomas),
5. nowotwory wtórne (secondary tumours),
6. nowotwory niesklasyfikowane (unclassified tumours),
7. zmiany nowotworopodobne (tumours-like lesions).

Do najczęściej spotykanych nowotworów niezłośliwych gruczołów ślinowych należą: gruczołak wielopostaciowy (adenoma pleomorphicum) i gruczołak limfatyczny (adenolymphoma, cystadenoma papillare lymphomatosum, Warthin's tumor). Wśród nowotworów złośliwych najczęstsze to: rak śluzowo-naskórkowy (carcinoma mucocutaneous), rak zrazikowo-komórkowy (acinar cell carcinoma), rak gruczołowato-torbielowaty (carcinoma adenoides cysticum), rak w gruczołaku wielopostaciowym (carcinoma in pleomorphic adenoma) [2].

Grupa nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych pochodzenia nabłonkowego dla potrzeb terapii dzielona jest na guzy o niskim (low grade) i wysokim stopniu (high grade) stopniu złośliwości histopatologicznej – tabela 1 [4].

Tabela 1. Klasyfikacja histopatologiczna złośliwych nowotworów nabłonkowych gruczołów ślinowych

Nowotwory gruczołów ślinowych o niskim stopniu złośliwości histologicznej (low grade)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Rak śluzowo-naskórkowy (mucoepidermoid carcinoma), niski i średni stopień złośliwości 2. Rak zrazikowo-komórkowy (acinic cell carcinoma) 3. Gruczolakorak (adenocarcinoma), niski stopień złośliwości 4. Rak nabłonkowo-mioepitelialny (epithelial myoepithelial carcinoma) 5. Gruczolakorak podstawnokomórkowy (basal cell adenocarcinoma)
o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (high grade)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Rak śluzowo-naskórkowy (carcinoma mucoepidermale), wysoki stopień złośliwości 2. Rak gruczołowato-torbielowaty (adenoid cystic carcinoma) 3. Gruczolakorak (adenocarcinoma), wysoki stopień złośliwości 4. Rak przewodowy ślinianek (salivary duct carcinoma) 5. Rak w gruczolaku wielopostaciowym (carcinoma ex pleomorphic adenoma) 6. Rak płaskonabłonkowy (squamous cell carcinoma) 7. Rak niezróżnicowany i neuroendokryny (undifferentiated and neuroendocrine carcinoma)

Przed podjęciem decyzji co do leczenia nowotworu złośliwego, należy określić jego stopień zaawansowania, opierając się na klasyfikacji TNM. Klasyfikacja ta odnosi się wyłącznie do nabłonkowych nowotworów złośliwych dużych gruczołów ślinowych, a w praktyce guzów ślinianki przyusznej i podżuchwowej. Nowotwory ślinianki podjęzykowej, czy małych gruczołów ślinowych w błonie śluzowej górnego odcinka drogi oddechowej i pokarmowej nie są objęte klasyfikacją TNM, a w statystykach występowania nowotworów odnoszone są do miejsca, w którym się rozwinęły (jama ustna, gardło, krtań, nos i zatoki przynosowe).

Podstawową metodą terapii w guzach nabłonkowych gruczołów ślinowych jest leczenie chirurgiczne. W guzach złośliwych radioterapia jest stosowana jako metoda uzupełniająca leczenie chirurgiczne [3, 5].

CEL PRACY

Celem pracy jest prezentacja materiału chorych z nowotworami gruczołów ślinowych ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki epidemiologicznej (wiek, płeć, lokalizacja), histologicznej oraz stosowanych metod terapii.

MATERIAŁ I METODY

Analizą objęto 204 przypadki nowotworów gruczołów ślinowych diagnozowanych i/lub leczonych w Dziale Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach w okresie od 1 IV 2001 r. do 31 III 2005 r. Podstawą do opracowania materiału były historie choroby, protokoły operacyjne, wyniki badań histopatologicznych oraz bieżące obserwacje kliniczne.

WYNIKI

Nie znaleziono istotnej różnicy w liczbie zachorowań wśród mężczyzn i kobiet. Wśród pacjentów z nowotworami niezłośliwymi przeważały kobiety – 55,6%, natomiast w grupie z nowotworami złośliwymi mężczyźni – 54,8% (tabela 2).

Średni wiek dla grupy chorującej na nowotwory złośliwe był wyższy, co zgodne jest z danymi z literatury [2, 3].

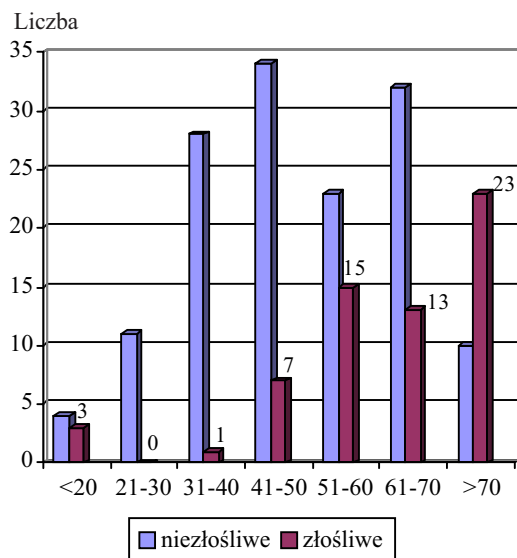
W analizowanej grupie szczyt zachorowań przypada na dwa przedziały wiekowe 41-50 lat i 61-70 lat. Tabela 3 i rycina 1 wyraźnie wskazują, że wraz z wiekiem wzrasta liczba pacjentów z nowotworami złośliwymi, stanowiąc w grupie powyżej 70 lat

Tabela 2. Ogólna charakterystyka epidemiologiczna grupy chorych z nowotworami gruczołów ślinowych (n = 204)

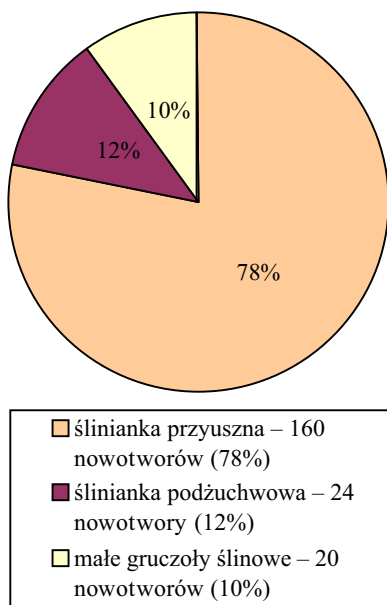
Nowotwory	M		K		M + K		Wiek	
	n	%	n	%	n	%	średnia	min-max
Niezłośliwe	63	44,4	79	55,6	142	100,0	50,4	14-83
Złośliwe	34	54,8	28	45,2	62	100,0	63,5	12-89
Ogółem	97	47,5	107	52,5	204	100,0	55,4	12-89

Tabela 3. Występowanie nowotworów niezłośliwych i złośliwych gruczołów ślinowych w poszczególnych grupach wiekowych (n = 204)

Wiek	Nowotwory		
	niezłośliwe	złośliwe	ogółem
< 20	4	3	7
21–30	11	0	11
31–40	28	1	29
41–50	34	7	41
51–60	23	15	38
61–70	32	13	45
> 70	10	23	33
Ogółem	142	62	204



Rycina 1. Występowanie nowotworów niezłośliwych i złośliwych gruczołów ślinowych w poszczególnych grupach wiekowych (n = 204)



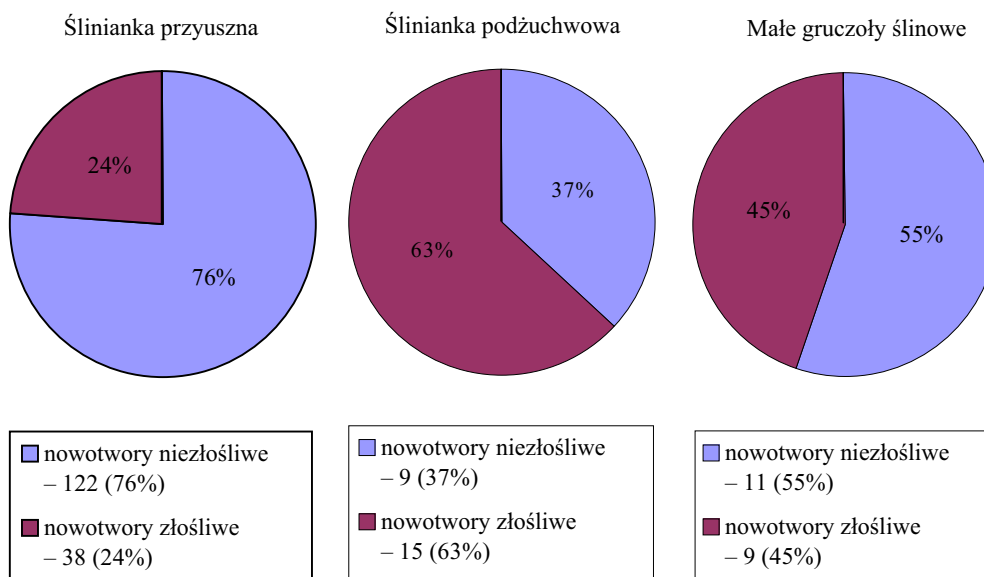
Rycina 2. Lokalizacja nowotworów w poszczególnych gruczołach ślinowych

życia 69,7% zachorowań na nowotwory gruczołów ślinowych. Grupa pacjentów najmłodszych poniżej 20 lat jest na tyle niewielka (n = 7), że nie pozwala na jednoznaczne wnioski epidemiologiczne, niemniej jednak w tym przedziale wiekowym aż u 3 osób rozpoznano nowotwór złośliwy. Były to: 2 przypadki raka śluzowo-naskórkowego (carcinoma mucoepidermale) i 1 przypadek gruczolakoraka (adenocarcinoma).

W naszym materiale spośród 204 nowotworów gruczołów ślinowych najwięcej, bo aż 160 (78,4%), zlokalizowanych było w śliniance przyusznej; 24 (11,8%) w śliniance podżuchwowej i 20 (9,8%) nowotworów w małych gruczołach ślinowych (rycina 2).

W śliniance przyusznej większość stanowiły nowotwory niezłośliwe – 76,3%; w śliniance podżuchwowej dominowały już nowotwory złośliwe – 62,5%, natomiast w małych gruczołach ślinowych nowotwory niezłośliwe i złośliwe wystąpiły w podobnych proporcjach (55,0% i 45,0%) (rycina 3). Do najczęstszych umiejscowień nowotworów wywodzących się z małych gruczołów ślinowych należały: podniebienie miękkie, podniebienie twarde i warga górna.

Zgromadzony materiał potwierdza dużą różnorodność form patologicznych wśród nowotworów gruczołów ślinowych. W grupie nowotworów niezłośliwych dominowały dwa rozpoznania histopatologiczne – gruczolak wielopostaciowy (adenoma pleomorphicum) i gruczolak limfatyczny (cystadenoma papillare lymphomatosum, Warthin's tumor), stanowiąc łącznie 90,1% całej grupy. Mięśniakonabłoniak (myoepithelioma) wystąpił u 6 pacjentów (4,2%). Pozostałe rozpoznania histopatologiczne występowały kazuistycznie (tabela 4).



Rycina 3. Dystrybucja nowotworów niezłośliwych i złośliwych w poszczególnych gruczołach ślinowych

Tabela 4. Obraz histologiczny i lokalizacja nowotworów niezłośliwych gruczołów ślinowych (n = 142)

Rozpoznanie histopatologiczne	Ślinianka			Ogółem	
	przyuszna	podżuchwowa	małe gruczoły ślinowe	n	%
Adenoma pleomorphicum	86	6	7	99	70
Warthin tumor	24	3	2	29	20
Myoepithelioma	5	0	1	6	4
Adenoma monomorphicum	1	0	1	2	1,5
Adenoma oncocyticum	1	0	0	1	0,7
Adenomyoepithelioma	1	0	0	1	0,7
Basal cell adenoma	1	0	0	1	0,7
Lipoma pleomorphicum	1	0	0	1	0,7
Benign lymphoepithelial lesion	1	0	0	1	0,7
Solitary fibrous tumour	1	0	0	1	0,7
Neoplasma malignum sialogenes	0	0	1	1	0,7
Ogółem	122 86%	9 6%	11 8%	142	100,0

Wśród 62 nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych najczęstszymi guzami były: gruczolakorak (adenocarcinoma), rak gruczołowato-torbielowaty (carcinoma adenoides cysticum), rak płaskonabłonkowy (carcinoma planoepitheliale), chłoniak złośliwy (lymphoma malignum), rak śluzowo-naskórkowy (carcinoma mucoepidermale) oraz rak z przewodów wyprowadzających ślinianek (salivary duct carcinoma). Pozostałe guzy wystąpiły w pojedynczych przypadkach (tabela 5).

Tabela 5. Obraz histologiczny i lokalizacja nowotworów niezłośliwych gruczołów ślinowych (n = 62)

Rozpoznanie histopatologiczne	Ślinianka			Ogółem	
	przyuszna	podżuchwowa	małe gruczoły ślinowe	n	%
Adenocarcinoma	10	3	2	15	24
Carcinoma adenoides cysticum	4	5	2	11	18
Carcinoma planoepitheliale	7	3	0	10	16
Lymphoma malignum	6	0	0	6	10
Carcinoma mucoepidermale	3	1	1	5	8
Salivary duct carcinoma	1	0	3	4	6
Acinic cell carcinoma	3	0	0	3	5
Ca in pleomorphic adenoma	1	1	0	2	3
Carcinoma myoepitheliale	1	0	0	1	1,6
Carcinoma undifferentiatum	1	0	0	1	1,6
Mal. peripheral nerve sheath Tu.	1	0	0	1	1,6
Oncocytoma malignum	0	1	0	1	1,6
Ca microcellulare	0	1	0	1	1,6
Neoplasma malignum sialogenes	0	0	1	1	1,6
Ogółem	38 61%	15 24%	9 15%	62	100,0

Klasyfikacją TNM objęto jedynie 42 nowotwory pochodzenia nabłonkowego w dużych gruczołach ślinowych – śliniance przyusznej i śliniance podżuchwowej. Nie klasyfikowano wg TNM nowotworów nabłonkowych zlokalizowanych w małych gruczołach ślinowych oraz chłoniaków, które mają odrębną klasyfikację. Większość nowotworów złośliwych pochodzenia nabłonkowego z dużych gruczołów ślinowych stanowiły guzy zaawansowane – w III^o i IV^o zaawansowania klinicznego, stanowiąc łącznie 73,8% całej grupy (tabela 6).

Podstawową metodą terapii nowotworów niezłośliwych gruczołów ślinowych było leczenie operacyjne, jako metoda samodzielna, we wszystkich 142 przypadkach. W grupie nowotworów złośliwych dominującą metodą leczenia było leczenie skojarzone – chirurgia + uzupełniająca radioterapia (38 przypadków – 61,3%). W 9 przy-

Tabela 6. Ocena zaawansowania klinicznego nowotworów pochodzenia nabłonkowego dużych gruczołów ślinowych c/p TNM (n = 42)

	T1	T2	T3	T4
N0	3	8	8	14
N1		1		1
N2			4	3

Zaawansowanie kliniczne: I^o – 3 (7,1%), II^o – 8 (19,0%), III^o – 9 (21,4%), IV^o – 22 (52,4%).

padkach zastosowano wyłącznie leczenie operacyjne (w guzach o niskiej złośliwości); w 7 przypadkach u chorych z krańcowo zaawansowanym nowotworem bądź w złym stanie ogólnym, po ustaleniu rozpoznania zastosowano paliatywną radioterapię. W 6 przypadkach, gdzie rozpoznano chłoniaka złośliwego w gruczole ślinowym, zastosowano chemioterapię. W 2 przypadkach pacjenci nie podjęli rekomendowanego leczenia (tabela 7).

Tabela 7. Zestawienie metod terapii guzów gruczołów ślinowych w analizowanej grupie (n = 204)

Metoda terapii	Guzy gruczołów ślinowych		
	niezłośliwe	złośliwe	ogółem
Chirurgia	142	9	151
Chirurgia + radioterapie	0	38	38
Radioterapia paliatywna	0	7	7
Biopsja otwarta + chemioterapie	0	6	6
BAC	0	2	2
Ogółem	142	62	204

WNIOSKI

1. W analizowanym materiale nowotworów gruczołów ślinowych obserwuje się znamieny wzrost odsetka guzów złośliwych wraz z wiekiem pacjentów oraz wyższy odsetek guzów złośliwych w śliniance podżuchwowej w porównaniu ze ślinianką przyuszną.
2. Wśród guzów niezłośliwych dominują dwa rozpoznania histopatologiczne – gruczolak wielopostaciowy i gruczolak limfatyczny, które stanowią 90% całości grupy.
3. W analizowanym materiale odsetek guzów złośliwych wynosił 30,4%, co znacznie przewyższa odsetki podawane w literaturze. W grupie tej obserwuje się bardzo duże zróżnicowanie rozpoznań histopatologicznych. W materiale dominowały gruczolakoraki (24,2%), raki gruczołowato-torbielowate (17,7%) i raki płaskonabłonkowe (16,1%).

4. Duża różnorodność rozpoznań histopatologicznych w przypadku guzów gruczołów ślinowych i zależne od rozpoznania patologicznego leczenie wymagają bardzo ścisłej współpracy klinicysty i patologa.
5. Podstawową metodą terapii nowotworów gruczołów ślinowych stanowi leczenie chirurgiczne, w przypadku nowotworów złośliwych z reguły połączone z uzupełniającą radioterapią.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ehab Y. H., Stephen L., Chun Y. F., James Y. S.: Benign Neoplasms of the Salivary Glands. W: Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery. Charles W. Cummings i wsp. (red.). Vol. 2. Elsevier Mosby. Philadelphia 2005; 1348-1377.
- [2] Luna M. A.: Pathology of Tumors of the Salivary Glands. W: Comprehensive Management of Head and Neck Tumors, Thawley S. i wsp. (red.). W. B. Saunders Comp. Philadelphia 1999; 1106-1146.
- [3] Watkinson J. C., Gaze M. N., Wilson J. A.: Stell and Maran's Head and Neck Surgery. Butterworth Heinemann. Oxford 2000.
- [4] Bień S.: Standardy postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w leczeniu nowotworów gruczołów ślinowych. Otolaryngologia 2003; 2, 1: 1-7.
- [5] Hoffman H., Funk G., Endres E.: Evaluation and Surgical Treatment of Tumors of the Salivary Glands. W: Comprehensive Management of Head and Neck Tumors, Thawley S. i wsp. (red.). W. B. Saunders Comp. Philadelphia 1999; 1147-1181.
- [6] Bień S., Żyłka S., Mierzwa T.: Guzy gruczołów ślinowych u chorych w wieku podeszłym. Otolaryngol. Pol. 1997; 51, Suppl. 24, 142-144.
- [7] Shanmugaratnam K., Sobin L. H. (red.): WHO International Histological Classification of Tumors. 2 nd ed. Springer. Berlin 1991.