

Paparella: Otorinolaringologija

Knjiga III: Glava i vrat

Odeljak 2: Poremećaji glave i vrata

Poglavlje 20: Tumori pljuvačnih žlezda

Michael E. Johns, Nathan E. Nachlas

Neoplazme pljuvačnih žlezda predstavljaju najkompleksniju i najraznolikiju grupu tumora koje sreće onkolog glave i vrata. Njihova dijagnoza i lečenje komplikovane su njihovom relativnom retkošću (jedan procenat tumora glave i vrata), ograničenom količinom informacija dostupnih pre lečenja i širokim rasponom biološkog ponašanja koje se vidja kod raznih histopatoloških lezija. Odgovarajuće lečenje ovih tumora zahteva tačnu dijagnozu od strane patologa i korektnu interpretaciju od strane hirurga. Zato je radno znanje histopatoloških karakteristika pljuvačnih žlezda neophodno hirurgu glave i vrata. Hirurška anatomija parotidnog, submandibularnog i parafaringealnog prostora kompleksne su i zahtevaju pažljivo proučavanje. Hirurg pljuvačnih žlezda mora da ima jasno razumevanje ovih neoplazmi, svest o klopnama i patološkoj dijagnozi i dobro formulisan plan lečenja.

Incidenca

Pljuvačne žlezde dele se na velike pljuvačne žlezde koje čine parne parotidne, submandibularne i sublingvalne žlezde i male pljuvačne žlezde, sastavljene od 600 do 1000 žlezdi raspoređenih po gornjem aerodigestivnom traktu. Približno 80 procenata svih neoplazmi pljuvačnih žlezda potiču od parotidne žlezde, 10 do 15 procenata nastaje u submandibularnim žlezdama a ostatak je lokalizovan u sublingvalnoj i malim pljuvačnim žlezdama. Verovatnoća da je neoplazma pljuvačne žlezde maligna obrnuto je proporcionalna sa veličinom žlezde. Većina velikih serija prikazuje benigne histološke osobine kod 70 do 80 procenata parotidnih neoplazmi i 40 do 60 procenata submandibularnih tumora. U sublingvalnoj i grupi malih pljuvačnih žlezda, manje od 40 procenata tumora su benigni, čak i 12 procenata u jednoj seriji.

Tumori pljuvačnih žlezda relativno su retki kod dece, čineći približno 5 procenata svih neoplazmi pljuvačnih žlezda. Iako je većina ovih neoplazmi benigna, 35 procenata pedijatrijskih tumora pljuvačnih žlezda su maligni. Spektrum bolesti sličan je onom kod odraslih uz dodatak hemanhioendotelioma i kongenitalnih angioma u detinjstvu. Najčešći benigni tumor kod dece je hemangiom; najčešći benigni epitelni tumor je benigni mikstni tumor. Ako se solidna nevaskularna masa nadje kod deteta, verovatnoća maligniteta je veća od 50 procenata. Mukoepidermoidni karcinom je najčešći malignitet čineći približno 50 procenata malignih tumora pljuvačnih žlezda u pedijatrijskom uzrastu.

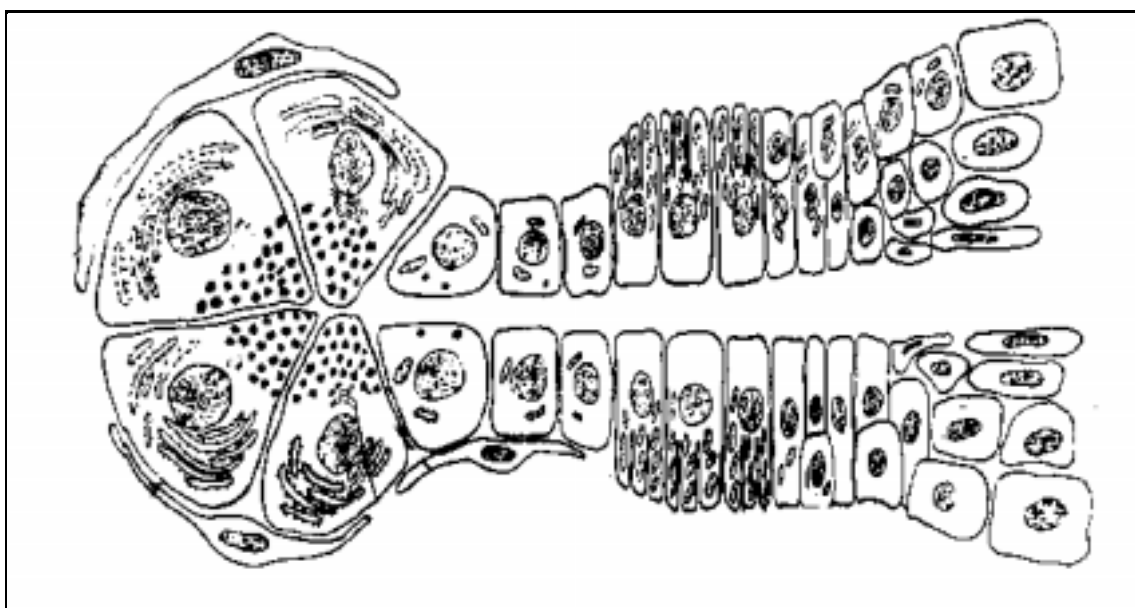
Etiološki faktori

Etiološki agensi neoplazmi pljuvačnih žlezda slabo su shvaćeni. Duvan i alkohol, važni faktori kod većine neoplazmi glave i vrata, nisu u vezi sa većinom neoplazmi pljuvačnih žlezda. Međutim, cigarete možda imaju uzročnu ulogu u razvoju epidermoidnih karcinoma. Iako su tumori pljuvačnih žlezda izazvani kod miševa inokulacijom virusa polioma i karcinogenih ugljovodonika ne postoje dokazi o sličnom uzročnom odnosu kod ljudi. Nekoliko studija pokazalo je povišenu incidencu neoplazmi pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa karcinomom dojke; međutim, drugi nisu podržali taj odnos.

Niskodozna radioterapija implikovana je u razvoju neoplazmi pljuvačnih žlezda. Katz i Preston-Martin uočili su ovaj odnos u 11.3 procenta bolesnika, a slične brojke prikazali su i Spitz i Batsakis. Radijacija je najčešće davana u lečenju benignih poremećaja, kao što su akne ili opstruktivno limfno tkivo u usnoj šupljini ili nazofarinksu. Radijacija primenjena za lečenje malignog oboljenja nije bila implikovana, što sugerise da je visokodozna iradijacija manji faktor rizika nego niskodozna. Parotidna žlezda je mesto sa radijacijom udružene neoplazme u većini prikazanih slučajeva. Radijacijom uzrokovani tumori pljuvačnih žlezda prate shemu sličnu onoj nadjenoj kod tiroidne žlezde. Latentni periodi kreću se od 15 do 20 godina a najčešći tumor vidjen u ovoj grupi bio je benigni mikstni tumor. U ovoj poslednjoj studiji, postojala je povišena incidenca mukoepidermoidnog i epidermoidnog karcinoma kod bolesnika izlaganih iradijaciji u poredjenju sa nezračenom grupom.

Anatomija i embriologija

Anatomija i embriologija pljuvačnih žlezda detaljno su obrađene u prvom tomu, poglavlje 16. Razumevanje ćelijskog porekla raznih tumora pljuvačnih žlezda važno je za jasno shvatanje



Slika 1. Jedinica pljuvačne žlezde.

jedinice pljuvačne žlezde (Slika 1). Dve glavne teorije histogeneze su predložene za neoplazme pljuvačnih žlezda. Multicelularna teorija uskladjuje svaku neoplazmu sa pojedinačnom ćelijom u jedinici pljuvačne žlezde. Po tom sistemu, onkocitni tumori nastaju od prugastih duktalnih ćelija; tumori acinusnih ćelija nastaju od acinusnih ćelija; planocelularni i mukoepidermoidni karcinomi razvijaju se od ćelija ekskretornih duktusa; a mikstni tumori nastaju od ćelija interkalarnih duktusa i mioepitelnih ćelija.

Po alternativnoj teoriji, bicelularnoj teoriji razvoja, bazalne ćelije ekskretornih duktusa i interkalarnih duktusa deluju kao matične ćelije za zrele ćelije u jedinici pljuvačne žlezde. Po toj teoriji, mikstni tumor, Warthinov tumor, onkocitom, karcinom acinoznih ćelija, adenoidno cistični karcinom i onkocitni karcinom svi nastaju od rezervnih ćelija interkalarnih duktusa, dok planocelularni karcinom i mukoepidermoidni karcinom nastaju od rezervnih ćelija ekskretornih duktusa. Po ovoj teoriji, stepen diferencijacije matičnih ćelija određuje da li je tumor benigni ili maligni. Skorašnja ispitivanja korišćenjem histohemijskih, imunochemijskih i imunogenetskih tehnika pokušale su da podrže histogenetske odnose raznih tumora. Caselitz i kolege demonstrirali su slične histohemijske obeleživače kod adenoidno cističnog karcinoma i benignog mikstnog tumora. Isti imunofluorescentni markeri nadjeni su kod benignih mikstnih tumora i u interkalarnim duktusima, što sugerise to mesto kao poreklo benignih mikstnih tumora. Kako ove tehnike postaju više sofisticirane i specifične mi očekujemo da nadjeno sve više dokaza u prilog jedne ili druge od ovih teorija.

Histopatološka klasifikacija

Kao što je ranije napomenuto, precizna histopatološka dijagnoza osnova je racionalnog pristupa lečenju neoplazmi pljuvačnih žlezda. Foote i Frazell su 1953. godine dali veliki doprinos razumevanju histopatoloških osobina i biološkog ponašanja neoplazmi pljuvačnih žlezda. Ovaj sistem klasifikacije kasnije su modifikovali Batsakis i kolege i čini osnovu za klasifikaciju epitelnih tumora pljuvačnih žlezda. Najčešći benigni i maligni tumori biće razmotreni.

Benigne lezije

Benigni mikstni tumor (Pleomorfni adenom)

Benigni mikstni tumor je najčešća od neoplazmi pljuvačnih žlezda. Približno 65 procenata od svih tumora pljuvačnih žlezda klasifikovano je kao benigni mikstni tumor ili pleomorfni adenom. Termin benigni mikstni tumor prvi je predložio Minssen 1874. godine opisujući dve komponente tumora, mezenhimalnu i epitelnu. Iako je derivacija tumora još uvek nesigurna opšte je mišljenje da je to jedan epitelni tumor. Noviji termin, pleomorfni adenom, upotrebljen je u opisu tumora, ali se oba termina ravnopravno koriste. Ove lezije su sporo rastuće i asimptomatske. Najčešće se nalaze u parotidnoj žlezdi, potom submandibularnoj žlezdi, i, konačno, u malim pljuvačnim žlezdama. Benigni mikstni tumor takodje predstavlja najčešći tumor svake žlezde pojedinačno čineći 77 procenata tumora parotidne žlezde, 60 procenata tumora submandibularne žlezde i 53 procenata tumora koji nastaju na nepcu. Ovi tumori takodje predstavljaju najveću grupu epitelnih neoplazmi kod dece - ponovo, najčešći su u parotidnoj žlezdi.

Na makroskopskom pregledu, tumor je gladak i lobularan i ima dobro definisanu kapsulu. Kada se tumor preseče izgled presečene površine biće različit zavisno od celularnosti i miksoidne komponente. Na mikroskopskom pregledu, prisutni su kako epitelni tako i mezenhimalni elementi. Epitelna komponenta čini trabekularni raspored u stromi koji je miksoidan u nekim zonama i fibroidan u drugim. Mioepitelne ćelije, za koje se smatra da su izvor stromalnih komponenti, najčešće se nalaze u miksoidnim zonama. Velika varijacija u stromi sreće se od tumora do tumora, bivajući retka kod jednog i obilna kod drugog. Stroma može da bude miksoidna, hondroidna, fibroidna pa čak i osteoidna po izgledu, sa bilo kojom kombinacijom kod pojedinačnog tumora. Ključ za tačnu diagnozu je lokacija fokusa miksoidne ili hondroidne strome.

Warthinov tumor (Cistadenoma papilare limfomatozum)

Hildebrand je 1895. godine prvi opisao papilarni limfomatozni cistadenom koji je po njegovom mišljenju predstavljao kongenitalnu cistu vrata. Warthin je 1929. godine ponovo ispitao sve tumore parotidne žlezde lečene na Univerzitetu u Mičigenu i prikazao dva slučaja papilarnog limfomatoznog cistadenoma. Ove lezije su opisane kao adenomatozne sa limfoidnom stromom i opet je smatrano da predstavljaju poremećaj u razvoju a ne neoplazmu. Martin i Ehrlich su 1944. godine prvi upotrebili termin Warthinov tumor u čast rada prethodno pomenutog autora na ovom polju. Veći broj imena korišćen je u opisu ovog tumora. Termini koji su sada u upotrebi uključuju adenolinfom, popularan u evropskoj literaturi, i papilarni limfomatozni cistadenom, koji se koristi u patološkoj literaturi u Sjedinjenim Državama. Termin Warthinov tumor često koriste hirurzi zbog jednostavnosti.

Warthinov tumor čini 6 do 10 procenata svih parotidnih tumora, pa je druga najčešća benigna neoplazma parotidne žlezde. Ovaj tumor je skoro isključivo ograničen na parotidnu žlezdu iako je prikazano nekoliko slučajeva u submandibularnoj žlezdi. Smatra se da je neoplazma starijih muškaraca, a preponderanca slučajeva javlja se između četvrte i sedme dekade života. Međutim, tumor je nadjen i u pedijatrijskom uzrastu a najmanje jedna serije prikazuje podjednaku distribuciju po polu. Ova neoplazma obično se javlja kao sporo rastući tumefakt u repu parotidne žlezde. Približno 12 procenata Warthinovih tumora su bilateralni. Maligna transformacija je retka.

Na makroskopskom pregledu, ovi tumori su dobro inkapsulirani sa glatkim zidom. Presečena površina pokazuje multiple ciste različitih veličina ispunjene gustim mukoznim materijalom. Mikroskopski, vide multiple papile ispunjene limfoidnom stromom koje štrče u cistične prostore. Limfoidno tkivo u tim tumorima odgovara onom u limfnom čvoru. Na fotomikrografiji sa velikim uvećanjem vidi se dvoslojni granularni epitel. Apikalni red ćelija sastoji se od eozinofilnih granularnih ćelija sa jedrima usmerenim prema lumenu, dok su unutrašnjem sloju ćelija jedra orijentisana prema bazalnoj membrani.

Poreklo ovih tumora je kontroverzno kao kod mnogih neoplazmi parotidne žlezde. Thompson i Bryant su sugerisali da ovi tumori nastaju od ektopičnog duktalnog epitela koji se razvio u intraparotidnim limfnim čvorovima. Ova teorija je atraktivna pošto bi objasnila

ekskluzivnu lokalizaciju u parotidnoj žlezdi koja je jedina pljuvačna žlezda koja sadrži limfne čvorove. Inkorporacija limfnih čvorova u žlezdi je, smatra se, funkcija kasne inkapsulacije, koja dozvoljava limfnom čvoru da bude uhvaćen u žlezdi. Druga teorija sugerira da ove lezije nisu prave neoplazme već pre predstavljaju reakciju hipersenzitiviteta. Skorašnja imunološka istraživanja limfoidne komponente ovih tumora nisu donela jasne zaključke.

Lokalizacija ovih lezija u najdonjem delu žlezde može da izazove konfuziju kod neiskusnog hirurga. Ako je lezija ograničena na donji deo žlezde identifikacija donje grane facijalisa može da bude dovoljna za adekvatnu eksciziju.

Onkocitom

Onkocitom čini manje od 1 procenta svih neoplazmi pljuvačnih žlezda i, kao Warthinov tumor, nastaje skoro isključivo u parotidnoj žlezdi. Ovaj tumor se najčešće vidja u starijoj dobnoj grupi pošto se onkociti retko vidjaju u tkivu pljuvačne žlezde pre pete dekade života. Ne postoji preponderanca po polu a maligna varijanta ovog tumora (onkocitni karcinom) retka je. Makroskopski pregled otkriva glatku, tvrdu, gumastu masu u parotidnom tkivu. Fotomikrografija će pokazati okruglaste, granularne eozinofilne ćelije sa malim nazubljenim jedrima (onkociti). Poznavanje ovih ćelija je važno pošto onkociti takodje čine žlezdani epitel Warthinovog tumora. Elektronska mikroskopija će pokazati suvišan broj mitohondrija koje karakterišu ovu ćeliju.

Druga osobina onkocitoma, koji ima i Warthinov tumor, je prikazivanje tumora na scintigrafiji tehnecijumom. Onkociti u tumoru koncentrišu radioaktivni materijal i prikazuju se kao topao nodus na skenu.¹

Većina ovih tumora nalazi se u površnom lobusu žlezde pa je zato površna parotidektomija sa očuvanjem facijalisa kurativna. Kada se lezija nadje u maloj pljuvačnoj žlezdi, granica normalnog tkiva biće dovoljna za izlječenje.

Monomorfni adenomi

Monomorfni adenomi čine grupu neoplazmi koje se često grupišu sa pleomorfnim adenomima. Medjutim, oni ne poseduju pleomorfne osobine mikstnih tumora. U ovu grupu su uključeni adenom bazalnih ćelija, adenom jasnih ćelija, adenom bogat glikogenom i druge redje lezije. Ovi tumori su uopšte smatrani kao sporo rastući i najmanje agresivni od tumora pljuvačnih žlezda. Najčešći monomorfni adenom je adenom bazalnih ćelija. On najčešće nastaje od malih pljuvačnih žlezda a najčešća lokalizacija je gornja usna. Od velikih pljuvačnih žlezda, parotidna žlezda je najčešće zahvaćena. Redovi perifernih palisadnih ćelija sa debelom bazalnom membranom karakteristične su osobine ovih tumora. Pošto adenomi bazalnih ćelija mogu da budu pomešani sa adenoidno cističnim karcinomom hirurg mora da bude svestan ovog tumora i mogućnosti zamene ova dva ćelijska tipa. Iz tog razloga mi smatramo da je važno ovu leziju smatrati za izdvojen i poseban entitet a ne uključivati je sa češćim pleomorfnim adenomom. Adenom bazalnih ćelija se smatra benignim iako su opisana dva slučaja prelaza u adenoidno cistični karcinom, a Batsakis sugerira da adenoidno cistični karcinom možda predstavlja malignu

varijantu adenoma bazalnih ćelija.

Kao grupa, monomorfni adenomi su benigni i neagresivni. Resekcija sa dovoljnom granicom zdravog tkiva smatra se dovoljnom terapijom. Ako nastanu teškoće pri razlikovanju ovog tumora od adenoidno cističnog karcinoma hirurg treba da sačeka analizu parafinskih preseka ne čineći ekstenzivniju eksciziju.

Maligne neoplazme

Mukoepidermoidni karcinom

Mukoepidermoidni karcinom je najčešći maligni tumor parotidne žlezde i drugi najčešći maligni tumor u submandibularnoj žlezdi posle adenoidno cističnog karcinoma. Ovaj tumor čini 6 do 9 procenata svih neoplazmi velikih pljuvačnih žlezda. U parotidnoj žlezdi lokalizovano je 60 do 70 procenata mukoepidermoidnih karcinoma a nepce je sledeća najčešća lokalizacija. Ovi tumori podeljeni su na one niskog i visokog stepena maligniteta. Lezije niskog stepena karakterišu se višim odnosom mukoznih prema epidermoidnim ćelijama, dok lezije visokog stepena mogu da potsećaju na planocelularni karcinom. Specijalna bojenja su često neophodna u diferencijaciji mukoepidermoidnog karcinoma visokog stepena od planocelularnog karcinoma. Iako lezije niskog stepena mogu da se ponašaju benigno ipak imaju sposobnost lokalne invazije i metastatskog ponašanja. Iako je lezija niskog stepena obično mala i delimično inkapsulirana, lezija visokog stepena je obično veća sa minimalnom inkapsulacijom. Na preseku kod tumora niskog stepena može da se vidi mukozni sekret dok se kod tumora visokog stepena vidi solidna sivo-bela masa. Specijalna boja na mucin može da dokaže prisustvo mukusa i uputi na pravu dijagnozu. Lečenje ovih tumora zavisi od proširenosti tumora i stepena kao što će biti razmotreno kasnije u ovom poglavlju u delu posvećenom lečenju.

Adenoidno-cistični karcinom

Adenoidno cistični karcinom čini približno 6 procenata svih neoplazmi pljuvačnih žlezda. Redji je od mukoepidermoidnog karcinoma u parotidnoj žlezdi ali je najčešći malignitet u submandibularnoj žlezdi i u malim pljuvačnim žlezdama. Ovaj tumor čini više od 30 procenata tumora malih pljuvačnih žlezda i 2 do 14 procenata tumora parotidne žlezde i 17 do 30 procenata tumora submandibularne žlezde. Kao što je slučaj kod većine tumora pljuvačnih žlezda, bilo benignih bilo malignih, ove lezije se najčešće javljaju kao asimptomatske mase. Bol i paraliza facijalisa su prezentujući simptomi u relativno malom procentu slučajeva. Pri makroskopskom pregledu, adenoidno cistični karcinom je obično monolobularan i nije inkapsuliran ili je delimično inkapsuliran. Na preseku, masa je sivo-roze i pokazuje infiltraciju okolnog normalnog tkiva. Na mikroskopskom pregledu, vidi se eozinofilna hijalina stroma sa cilindričnim formacijama. Termin cilindrom upotrebljen je da bi se opisao ovaj tumor na osnovu ovog tipičnog mikroskopskog izgleda. Razne histološke slike su identifikovane i klasifikovane u kribriformni, solidni, cilindromni i tubularni oblik. Jedan pokušaj korelacije histološke klasifikacije sa kliničkim tokom doneo je konfliktne rezultate.

Tipična osobina ovog tumora je perineuralna invazija. Perineuralna invazija može da se vidi kod većine slučajeva adenoidno cističnog karcinoma i objašnjava teškoću u eradikovanju ovog tumora uprkos obima ekscizije. Iako je radikalna hirurška ekscizija uopšte opravdana u lečenju ove lezije neki skorašnji podaci podržavaju više konzervativan hirurški pristup uz dodatnu radijacionu terapiju. Zbog sporog, neprimetnog progrediranja bolesti, dugotrajno praćenje obavezno je u proceni rezultata terapije.

Karcinom acinusnih ćelija

Jedan procenat svih neoplazmi pljuvačnih žlezda a 2.5 do 4 procenta tumora parotidne žlezde su karcinomi acinusnih ćelija. Od ovih tumora 90 do 95 procenata nastaju u parotidnoj žlezdi; ostali su u submandibularnoj žlezdi dok se u malim pljuvačnim žlezdama retko javljaju. Takva distribucija ne iznenađuje pošto se ovi tumori sastoje od seroznih ćelija koje se predominantno nalaze u parotidnoj žlezdi. Kod dece, ovaj tumor je drugi po incidenci iza mukoepidermoidnog karcinoma. Obostrana zahvaćenost nastaje u 3 procenta slučajeva i takvi tumori se najčešće vidjaju kod žena.

Makroskopski, ove lezije dobro su definisane i ograničene. Često postoji fibrozna kapsula. Vide se dva različita tipa ćelija, one koje podsećaju na serozne acinozne ćelije pljuvačne žlezde i one sa čistom citoplazmom. Ove lezije mogu da imaju različite konfiguracije (cistične, papilarne, vakuolizovane ili folikularne). Batsakis i kolege pokušali su da klasifikuju tumore visokog stepena kao one sa predominacijom nediferentovanih ćelija u medularnom rasporedu dalje opisujući komponentu niskog stepena sa acinoznim lobularnim rasporedom i cističkim ili papilarnim rastom. Ovi tumori pokazuju benigni tok prvih godina, ali kako prikazuju Eneroth i Hamberger, dugotrajno preživljavanje može da se približi 50 procenata kada se prati 20 do 25 godina. Površna ili totalna parotidektomija je obično dovoljna za lokalnu kontrolu. Facijalis se obično čuva sem ako nije direktno zahvaćen.

Adenokarcinom

Adenokarcinomi su u početku grupisani sa karcinomima acinusnih ćelija i adenoidnim cističnim karcinomima ali njihovo ponašanje i histološka slika zahtevaju izdvojenu klasifikaciju. Razni podtipovi su uočeni u opštoj klasifikaciji adenokarcinoma. Adenokarcinomi se najčešće vidjaju u malim pljuvačnim žlezdama i potom u parotidnoj žlezdi. Kao grupa, adenokarcinomi koji nastaju u pljuvačnim žlezdama visoko su agresivni sa predilekcijom za lokalni recidiv kao i udaljene metastaze. Stepenu žlezdane formacije korišćen je kao histološki kriterijum za stepenovanje ovih tumora. Mukozni tipovi adenokarcinoma mogu da budu pomešani sa mukoepidermoidnim tumorima i tada je neophodno specijalno bojenje keratina. Podtip koji se nalazi samo u malim pljuvačnim žlezdama, polimorfni adenokarcinom niskog stepena, ima više benigni i protrahovan tok. Lečenje ovih lezija je slično kao kod drugih karcinoma pljuvačnih žlezda visokog stepena.

Karcinom iz pleomorfnog adenoma

Karcinom koji nastaje iz pleomorfnog adenoma treba razlikovati od primarnog malignog mikstnog tumora. Primarni maligni tumor uključuje kako epitelne tako i mezenhimalne elemente mikstnog tumora i metastaze iz takve lezije takodje sadrže oba elementa. To je veoma redak tumor. Češći tumor je onaj koji nastaje iz benignog mikstnog tumora. U tom slučaju, maligne komponente primarnog tumora kao i metastaze čisto su epitelne prirode. Ovaj tumor sačinjava 2 do 5 procenata tumora pljuvačnih žlezda. Tipična istorija ovih tumora je slika sporo rastuće mase sa iznenadnim ubrzanjem rasta. Trajanje nastanka tumorske mase i dijagnoze maligniteta pokazano je od 10 do 18 godina. Rizik od maligne transformacije benignog mikstnog tumora povećava se sa trajanjem tumora. Bjorklund i Eneroth prikazali su 1.6 procenata incidence maligne transformacije kod tumora trajanja kraćeg od 5 godina u poredjenju sa 9.4 procenta kod tumora uočenih duže od 15 godina. Makroskopski tumori su čvrsti i mogu da budu nodularni ili cistični. Inkapsulacija je obično minimalna. Dijagnoza zavisi od postojanja infiltracije maligne neoplazme koja nastaje u neoplazmi koja ima karakteristike mikstnog tumora. Obično se vidi relativno nediferentovani epitelni karcinom sa duktalnim karakteristikama u okviru mikstnog tumora. Mogu da se vide i hondroidna ognjišta kao komponenta mikstnog tumora. Maligni deo tumora može da izgleda kao adenokarcinom, planocelularni karcinom, nediferentovani karcinom ili neka druga forma maligniteta. Dijagnoza može da bude zbunjujuća, pošto s jedne strane benigni mikstni tumor može praktično u potpunosti da bude zamenjen malignom bolešću, a s druge strane, veoma malo ognjište maligne bolesti može da bude nadjeno u benignom mikstnom tumoru. Najkorisniji pojedinačni histološki nalaz je destruktivni, infiltrativni rast. Pojedinačna klinička osobina koja najviše sugerise na malignitet je ubrzanje rasta kod tumora koji je polako rastao tokom niza godina. Iako je incidenca ovog tumora niska, u seriji Enerotha i kolega ova lezija je imala najlošiju prognozu, bez dugotrajnog preživljavanja. Lokalne i udaljene metastaze su česte.

Agresivna terapija kombinovane hirurgije i postoperativne iradijacije neophodna je kod ovih lezija a bolesnici sa poznatim ili sumnjivim benignim tumorima treba da budu ohrabreni ne bi li se podvrgli operaciji rano u toku bolesti kako bi se izbegla kasnija maligna degeneracija.

Druge maligne neoplazme

Primarni planocelularni karcinomi pljuvačnih žlezda retki su čineći 0.3 do 1.5 procenata tumora pljuvačnih žlezda. Uvek treba misliti na metastatsku leziju u parotidnoj žlezdi ili na pogrešno dijagnostikovan mukoepidermoidni karcinom. Mogućnost ove dijagnoze je uvek verovatnija nego one primarnog planocelularnog karcinoma. Incidenca je nešto viša u submandibularnoj žlezdi nego u parotidnoj žlezdi. Prognoza planocelularnog karcinoma u parotidnoj žlezdi loša je sa visokom incidencom kako lokalne tako i regionalne metastatske bolesti.

Nediferentovani karcinomi takodje su retki i po definiciji su tako slabo diferentovani da ne mogu da budu uključeni u bilo koju od prethodnih grupa. Ovaj tumor je izuzetno agresivan, sa značajnom lokalnom invazijom i ranim udaljenim metastazama. Prikazan je njegov nastanak

u benignoj limfoepitelnoj leziji. Agresivna kombinovana terapija uz razmatranje hemoterapije treba da bude primenjena kod ovih visoko malignih tumora.

Dijagnostička ispitivanja

Razne tehnike prikazivanja smišljene su radi procene konfiguracije i funkcije pljuvačne žlezde. Iako dijagnostička ispitivanja nisu posebno od koristi kod solitarnih, pokretnih, površnih lezija, korisne informacije mogu se dobiti u proceni većih i komplikovanijih tumefakata.

Mase koje se nalaze u dubokom režnju sa parafaringealnim širenjem mogu se tačno ocrtati sa kompjuterizovanom tomografijom (CT). Iako se sijalogram može kombinovati sa skenom, preseki na 2 mm koji su danas dostupni stvaraju skenove sa dovoljno informacija za preciznu dijagnozu. Intravenski kontrast dozvoljava diferencijaciju između masa koje nastaju u dubokom režnju parotidne žlezde i onih u parafaringealnom prostoru. Periparotidna traka masnog tkiva koja odvaja duboki režanj parotidne žlezde od parafaringealnog prostora važan je anatomski orijentir i dozvoljava diferencijaciju tumora dubokog režnja u parafaringealnom prostoru od tumora koji nastaju u parafaringealnim strukturama. Odnos tumora sa facijalnim nervom također može da bude izveden iz informacija dobijenih skenerom. Za druge testove nije dokazano da su od prave vrednosti pri proceni tumora pljuvačnih žlezda. Sijalografija je korišćena mnogo godina radi uvida u konfiguraciju dukalnog sistema i ocrtavanje lokalizacije tumefakata pljuvačnih žlezda u odnosu na dukalni sistem. Usavršenje ove tehnike smišljeno je uključivanjem sijalograma u CT sken kao i digitalno suptrakciono ispitivanje. Sa poboljšanjem rezolucije CT skena očekujemo da će se i dalje smanjivati primena sijalografije. Tehnike prikazivanja koje pružaju informacije u vezi sa histopatološkom dijagnozom uključuju nuklearne skenove i magnetnu rezonancu (MRI). Iako nuklearni skenovi daju informacije o funkciji pljuvačne žlezde imaju ograničenu upotrebu u dijagnostici neoplazmi. Skenovi sa tehnecijum-pertehtetatom korisni su u dijagnozi Warthinovih tumora i onkocitoma s obzirom da onkociti koje sadrže ovi tumori imaju sposobnost koncentracije ovih supstanci na višim nivoima nego normalno tkivo parotidno žlezde. Iako ovaj sken može da pruži korisne informacije u tom smislu obično ne menja tok lečenja. MRI, ili nuklearna magnetna rezonanca (NMR) u svojim je ranim kliničkim stadijumima ali može da dopunjava CT u karakterisanju neoplazmi pljuvačnih žlezda. Na sadašnjem stupnju razvoja, MRI pokazuje veći kontrast između tumora i okolnog tkiva ali manje tkivnih detalja. Primena ove tehnike kod neoplazmi pljuvačnih žlezda će, naravno, zavisiti od napretka u MRI tehnologiji. Danas CT ostaje najkorisnija pojedinačna tehnika za radiološku procenu neoplazmi pljuvačnih žlezda.

Primena tehnike fine aspiracije iglom kod neoplazmi pljuvačnih žlezda postala je izuzetno popularna poslednjih godina. Iako su tehnike biopsije iglom obeshrabrivane u prošlosti zbog mogućnosti rasejavanja, tehnika sa tankom iglom (kalibar 22) pokazala se vrlo sigurnom i preciznom u rukama iskusnog citopatologa. Kako hirurrg i patolog stiče povećano iskustvo, dijagnostička preciznost treba da se povećava. Kod planocelularnog karcinoma glave i vrata, tačnost aspiracije finom iglom veća je od 90 procenata. U oblasti neoplazmi pljuvačnih žlezda, dijagnostička tačnost je nešto manja, iznosi 60 do 80 procenata u prikazanim serijama. To je svakako razumljivo uzimajući u obzir veliku raznolikost patoloških karakteristika koje se sreću

u pljuvačnim žlezdama. Kao i kod svih testova, rezultati aspiracione biopsije moraju da budu uzeti sa oprezom, posebno kada se rezultat ne uklapa u kliničku sliku. Ponovljena aspiracija ili direktan hirurški pristup mogu da budu neophodni u nekim slučajevima.

CT sken i tehnike aspiracione biopsije iglom postale su najkorisnije i najpopularnije tehnike za procenu neoplazmi pljuvačnih žlezda. Histološke informacije dobijene biopsijom i delineacija lezije dobijena CT skenom dovoljni su za odgovarajuće medicinsko i hirurško lečenje.

Stožiranje

Važeći sistem stažiranja maligniteta pljuvačnih žlezda opisan je u priručniku Američkog Združenog Komiteta za Stažiranje Karcinoma iz 1988. godine. Ovaj sistem primenjuje se kod maligniteta poreklom od velikih pljuvačnih žlezda (parotidna, submandibularna i sublingvalna žlezda) ali ne i na one koji nastaju iz malih pljuvačnih žlezda. T klasifikacija se zasniva na veličini samo u T_1 i T_3 grupi. T_4 je podeljena u T_{4a} i T_{4b} . T_{4a} tumori su oni veći od 6 cm bez lokalnog širenja, dok su T_{4b} svi oni tumori, bez obzira na veličinu, koji imaju značajno lokalno širenje. To je definisano kao dokaz zahvaćenosti tumorom kože, mekih tkiva, kosti, lingvalisa ili facijalisa. U poredjenju sa prethodnim sistemima stažiranja, ova klasifikacija više naglašava lokalno širenje, posebno s obzirom da su svi tumori sa gubitkom nervne funkcije, bez obzira na veličinu tumora, svrstani u T_{4b} klasifikaciju. N klasifikacija je znatno uprošćenija nego kod sistem korišćenog za metastatski epidermoidni karcinom kod većine predela glave i vrata. Ako su nodusi prisutni, tumor se stažira kao N_1 bez obzira na veličinu, lokalizaciju ili broj čvorova. M klasifikacija označava prisustvo ili odsustvo udaljenih metastaza.

Faktori koji utiču na preživljavanje

Mi smo prikupili listu faktora za koje se smatra da su važni u pogledu agresivnosti bolesti i konačno preživljavanja bolesnika. Mnogi od ovih faktora ugrađeni su u sistem stažiranja ali će biti posebno razmotreni da bi se pokazao doprinos svakog faktora razvoja sistema stažiranja. Ako je sistem stažiranja tačan, progresija iz stadijuma 1 u stadijum 4 bolesti treba da korelira sa smanjenjem preživljavanja.

Veličina tumora

Spiro i kolege upoređivali su veličinu tumora sa petogodišnjim preživljavanjem korišćenjem T sistema koji klasifikuje tumore na sledeći način: tumori do 3 cm, T_1 ; od 3 do 6 cm, T_2 ; veći od 6 cm, T_3 . Stope petogodišnjeg preživljavanja bile su 85 procenata za T_1 , 67 procenata za T_2 i 14 procenata za T_3 .

Paraliza facijalisa

Dosta dugo je poznato da je prisustvo paralize facijalisa udruženo sa salivarnim neoplazmama pouzdani indikator malignosti. Incidenca paralize facijalisa varira u skladu sa

histološkim karakteristikama, pa nediferentovani i planocelularni tumori imaju najvišu incidencu a karcinomi acinusnih ćelija najnižu. Eneroth nije našao slučajeve paralize facijalisa u seriji od 1790 benignih parotidnih tumora, ali je kod 378 malignih parotidnih tumora našao 46 slučajeva paralize facijalisa (12 procenata). Stopa mortaliteta bila je 89 procenata posle 5 godina a 100 procenata posle 10 godina u grupi sa paralizom facijalisa, u poredjenju sa 33 procenata stope petogodišnjeg mortaliteta kod bolesnika bez paralize. Prosečno preživljavanje posle nastanka paralize bilo je 2.7 godina. U kontrolisanoj multi-institucionalnoj studiji iz 1977. godine, Eneroth i kolege pregledom 1029 slučajeva malignih tumora parotidne žlezde nalaze paralizu facijalisa u 14 procenata udruženu sa petogodišnjim preživljavanjem od 9 procenata. Conley i Hamaker prikazuju desetogodišnje preživljavanje bez bolesti od 15 procenata kod bolesnika sa paralizom facijalisa usled maligniteta parotidne žlezde. Medjutim, nijedan bolesnika sa adenokarcinomom ili planocelularnim karcinomom i udruženom paralizom facijalisa nije preživeo 5 godina. Katoh i saradnici korelirali su zahvaćenost facijalisa sa drugim prognostičkim indikatorima. Nisu našli značajan odnos izmedju paralize i veličine tumora. Viša incidenca perineuralne invazije, metastaza u limfne čvorove i udaljenih metastaza vidjena je kod bolesnika sa paralizom facijalisa. Oni su prikazali višu incidencu zahvaćenosti facijalisa (35 procenata) kao i više stope petogodišnjeg preživljavanja (32.5 procenata) u poredjenju sa drugim serijama.

Zahvaćenost kože, mekih tkiva i kosti

Kada je očigledna invazija okolnog tkiva, prognoza je loša, posebno udružena sa nepovoljnom histološkom slikom. Ako je hirurška resekcija moguća, onda je široka ekscizija zahvaćenih struktura, uključujući kost i kožu, potrebna za lokalnu kontrolu.

Metastaze u limfnim čvorovima

Metastaze u limfnim čvorovima zavise kako od veličine tako i od lokalizacije karcinoma pljuvačne žlezde, kao i od histopatoloških osobina lezije. Spiro i saradnici prikazali su incidencu metastaza u limfnim čvorovima iz lezija parotidne žlezde od 1 procenat za T₁ lezije, 14 procenata za T₂ lezije i 67 procenata za T₃ lezije. Slično, Fu i saradnici prikazuju brojke od 13 procenata, 13 procenata i 33 procenta, respektivno. Skupljeni podaci iz nekoliko serija pokazuju da najviša incidenca metastaza u limfnim čvorovima nastaje kod mukoepidermoidnog karcinoma visokog stepena, planocelularnog karcinoma, adenokarcinoma, nediferentovanog karcinoma i karcinoma iz mikstnog tumora. Incidenca okultnih cervikalnih čvorova prikazana je kao 5 procenata kod svih parotidnih tumora izuzev planocelularnog karcinoma kod koga je 40 procenta. Submandibularna žlezda ima najvišu incidencu metastaza u limfnim čvorovima, a slede parotidna i male salivarne žlezde.

Udaljene metastaze

Udaljene metastaze znače lošu prognozu. Incidenca udaljenih metastaza u karcinomu parotidne žlezde iznosi ukupno 20 procenata. Incidenca je najviša kod adenoidnog cističnog karcinoma i nediferentovanog karcinoma. Najčešće lokalizacije su pluća, kosti i mozak. Udaljene metastaze često nastaju i posle pet godina što još jednom ističe značaj dugotrajnog praćenja kod

maligniteta pljuvačnih žlezda.

Bol

Odnos bola i preživljavanja nesiguran je. Lambert je prikazao višu incidencu maligniteta kod bolesnika sa facijalnim bolom. Medjutim, Eneroth navodi bol kao početni simptom kod 34 od 665 bolesnika sa benignim tumorima (5.1 procenat) i 9 od 137 bolesnika sa malignim tumorima (6.5 procenata). Razmatrajući značaj bola kao prognostičkog faktora kod maligne bolesti, Mustard i Anderson kao i Spiro i kolege našli su da stopa petogodišnjeg preživljavanja pada sa približno 66 procenata na 33 procenta kada je bol prisutan. Otuda, izgleda da bol nije pouzdan indikator maligniteta. Medjutim, bolesnici sa bolnim malignim tumorima imaju lošiju prognozu nego oni koji su asimptomatski.

Histopatološke osobine

Histopatološka dijagnoza je jedan važan prognostički faktor pošto su biološka agresivnost i histološke karakteristike usko povezane. Foote i Frazell su 1953. godine razvili klasifikaciju u kojoj je histološki izgled koreliran sa biološkim ponašanjem neoplazmi. Ova klasifikacija sa nekim modifikacijama dozvoljava da ovi tumori budu podeljeni u malignitete sa visokim i niskim stepenom.

Karcinomi niskog stepena uključuju karcinom acinusnih ćelija i mukoepidermoidni karcinom niskog stepena. Karcinomi visokog stepena uključuju adenoidni cistični karcinom, mukoepidermoidni karcinom visokog stepena, karcinom iz mikstnog tumora, planocelularni karcinom, adenokarcinom i nediferentovani karcinom.

Maligniteti niskog stepena imaju stope petogodišnjeg preživljavanja veće od 90 procenata. Obrnuto, kod nediferentovanih i mukoepidermoidnih maligniteta visokog stepena, ova brojka može da se smanji na ispod 20 procenata. Kako je nekoliko serija pokazalo, preživljavanje se smanjuje posle 10 godina kod mnogih malignih tumora, a samo mukoepidermoidni i karcinom acinusnih ćelija imaju stope desetogodišnjeg preživljavanja uporedive sa petogodišnjim. Kako se statistike preživljavanja produžavaju, adenoidni cistični karcinomi nastavljaju da padaju, sa dugotrajnim (preko 15 godina) preživljavanjem manjim od 25 procenata.

U svakoj histopatološkoj podgrupi vršeni su pokušaji dalje podpodele ovih tumora zasnovane na posebnim histološkim osobinama. Mnogo pažnje posvećeno je adenoidnim cističnim karcinomima koji mogu da budu opisani kao kribriformni ili solidni. Szanto i kolege prikazuju petnaestogodišnje preživljavanje kod predominantno kribriformnih tumora od 39 procenata u poredjenju sa 5 procenata kod predominantno solidnih tumora. Razlika u preživljavanju bila je još više izražena u seriji Enerotha i saradnika² u kojoj je bilo 100 procenata preživljavanja kod bolesnika sa kribriformnim rasporedom adenoidno cističnog karcinoma posle 5 do 20 godina u poredjenju sa sa 0 procenata preživljavanja kod bolesnika sa lezijama solidnog tipa. Druge serije nisu prikazale korelaciju izmedju histološkog stepenovanja i preživljavanja. Batsakis i Regezi ističu da su histološko stepenovanje, perineuralna invazija, margine u vreme resekcije i prisustvo

udaljenih metastaza neodvojivi faktori koji određuju prognozu.

Slični pokušaji učinjeni su za subklasifikaciju drugih maligniteta pljuvačnih žlezda. Batsakis i kolege podelili su karcinome acinusnih ćelija kod 35 bolesnika u rasporede visokog i niskog stepena i prikazali jaki korelaciju između tih rasporeda i preživljavanja. Od bolesnika sa tumorima visokog stepena 58 procenata umrlo je od neoplazme, dok je samo 5 procenata bolesnika sa tumorima niskog stepena umrlo od bolesti. Ove nalaze podržavaju Spiro i kolege koji povezuju kapsularnu invaziju i papilarno-cistični raspored sa lošom prognozom.

Takodje postoji visoka korelacija između diferencijacije mukoepidermoidnog karcinoma i prognoze. Nekada su mukoepidermoidni karcinomi niskog stepena smatrani od nekih benignim lezijama, ali je maligni klinički tok doazan čak i kod najbolje diferentovanih od ovih lezija. U njihovoj seriji mukoepidermoidnih karcinoma, Spiro i kolege prikazuju stope 5-, 10- i 15-godišnjeg preživljavanja kod lezija niskog stepena od 92, 90 i 82 procenta, respektivno, dok kod maligniteta visokog stepena respektivne brojke iznose 49, 42 i 33 procenta. Histološki stepen i klinički stadijum su dve najvažnije determinante preživljavanja. Ove nalaze podržavaju drugi istraživači. Varijante malignih neoplazmi niskog i visokog stepena, uključujući mikstne tumore i adenokarcinome, takodje su bile opisane. Povećane incidence stope lokalnih recidiva kod benignih mikstnih tumora korelirane su sa epitelnom hipercelularnošću, povećanjem mitozna i nedostatkom formiranja kapsule, iako su neadekvatna operacija i prosipanje tumora dobro poznati kao predominantni faktori.

Važnost diferencijacije tumora u vezi je prvenstveno sa postoperativnim odlukama, posebno pogodnosti adjunktivne terapije. Greške inherentne ex tempore nalazu neoplazmi pljuvačnih žlezda obično sprečavaju njegovu upotrebu u intraoperativnom donošenju odluka.

Lokalizacija

Lokalizacija maligniteta pljuvačne žlezde može da bude korelirana sa preživljavanjem. Maligniteti parotidne žlezde nose bolju prognozu nego oni koji nastaju na drugim lokalizacijama. Lokalizacija tumora u samoj parotidnoj žlezdi, bilo u površnom delu, repu ili dubokom režnju, ne utiče na prognozu. Johnson i Spiro našli su 69 procenata stope preživljavanja kod maligniteta u repu i 67 procenata stope preživljavanja kod lezija dubokog režnja. Neoplazme submandibularne žlezde više su agresivne u poredjenju sa onim u parotidnoj žlezdi, sa znatno većom stopom mortaliteta posebno kod mukoepidermoidnog karcinoma.

Spiro i saradnici ustvrdili su da je prognoza adenoidno cističnog karcinoma najtešnje vezana sa lokalizacijom, dok zahvatanje maksilarnog sinusa i submandibularne žlezde daje najgoru prognozu. Ukupno, dugotrajno preživljavanje izgleda da je bolje kod velikih pljuvačnih žlezda nego kod malih pljuvačnih žlezda, u velikoj meri zbog povoljnijeg ishoda lezija parotidne žlezde. Od lokalizacija u malim pljuvačnim žlezdama, nepce, usna i obraz imaju povoljniju prognozu nego nos i paranazalni sinusi.

Recidiv

Recidiv maligniteta pljuvačne žlezde nosi lošu prognozu. Ako parotidni karcinom recidivira, preživljavanje varira od 17 do 49 procenata, u poredjenju sa 67 procenata za nerecidivirajuće karcinome. Incidenca recidiva kod maligniteta parotidne žlezde varira od 27 do 38 procenata. U seriji Hodgkinsona i Woodsa, uočena je stopa recidiva od 38 procenata, uprkos žrtvovanju facijalisa kod 64 procenata bolesnika. Ovi podaci ukazuju da su recidivi česti kod karcinoma parotidne žlezde uprkos agresivnoj hirurgiji. Ovi podaci ukazuju da redje žrtvovanje facijalisa ali agresivnija adjunktivna terapija može da sačuva funkciju ali poboljša lokalnu kontrolu.

Razni faktori

Pol i rasa korelirani su sa preživljavanjem kod maligniteta pljuvačnih žlezda. Spitz i Batsakis našli su da je preživljavanje više kod belih bolesnica nego kod belih muškaraca. Crne bolesnice slično imaju više preživljavanje nego crni bolesnici. Konačno, stope preživljavanja više su kod crnih bolesnika nego kod belih bolesnika.

Lečenja tumora parotidne žlezde

Hirurgija

Hirurški zahvati na parotidnoj žlezdi razvijali su se tokom mnogo godina. Koncept "izljuštivanja" tumora parotidne žlezde, posebno benignih mikstnih tumora, primenjivan je pre 1950. godine. Stope recidiva od 35 do 50 procenata pokazale su neadekvatnost tog pristupa. Većina tumora parotidne žlezde nastaje bilo u površnom režnju ili repu žlezde. Oznaka površni nasuprot duboki režanj strogo je hirurška i ne zasniva se na rastu tokom razvoja. Facijalis definiše dva režnja, sa parotidnim tkivom laterlnim od nerva opisanim kao površni režanj i delom medijalnim od facijalisa označenim kao duboki režanj. Sa ranim iskustvom recidiva posle ograničene ili neadekvatne operacije kod benignog mikstnog tumora, koncept površne parotidektomije (ili totalne parotidektomije kod tumora dubokog režnja) nastao je kao postupak izbora, kako za biopsiju tako i za lečenje. Identifikacija glavnog stabla facijalisa i disekcija pojedinačnih grana dozvoljava uklanjanje tumora sa okolnim slojem normalnog tkiva uz zaštitu pojedinih nervnih grana. Tehnika identifikacije nerva koja dozvoljava precizniju i potpuniju eksciziju tumora dovela je do smanjenja stope lokalnog recidiva i poboljšala preživljavanje. Kod većine tumora parotidne žlezde prepariše se ceo sistem grananja. Medjutim, kod izabranih slučajeva malih tumora, ne mora da se resekuje ceo površni režanj. Ipak, grane facijalisa moraju da budu identifikovane u svim slučajevima da bi se omogućila adekvatna ekscizija i izbegla neželjena povreda facijalisa.

Postupak sa facijalisom kod maligniteta parotidne žlezde kontroverzan je. Hodgkinson i Woods pregledali su 224 maligniteta parotidne žlezde od kojih je kod 65 bilo neophodno žrtvovanje facijalisa. Indikacije za žrtvovanje nerva uključivale su prisustvo maligniteta visokog stepena, preoperativnu paralizu facijalisa, bol i brz rast tumora. Nerv je žrtvovan u 80 procenata

malignih mikstnih tumora, u 71 procenat adenokarcinoma visokog stepena, u 53 procenta planocelularnih karcinoma visokog stepena i u 41 procenat adenoidno cističnih karcinoma. Oni su zaključili da sa histološkim osobinama opisanim ranije, žrtvovanje facijalisa treba dobro razmotriti. Eneroth i Hamberger ograničili su žrtvovanje facijalisa na tumore sa kliničkim zahvatanjem nerva, kao i kod nediferentovanih karcinoma i sarkoma. Drugi smatraju da nerv treba žrtvovati samo kod postoji makroskopsko zahvatanje nerva tumorom. Konačno, loša prognoza udružena sa kliničkom zahvaćenošću facijalisa navele je neke da sugerišu da nerv ne treba nikad žrtvovati i da lezije kod kojih je neophodno žrtvovanje nerva treba klasifikovati kao inoperabilne.

Naš pristup facijalisu kao i druga pitanja, kao što je disekcija vrata, recidiv tumora i adjunktivna terapija, biće razmotreni u ovom poglavlju.

Planiranje hirurških zahvata

Planiranje odgovarajućeg hirurškog zahvata na parotidnoj žlezdi, kao i kod svih drugih operacija, počinje pažljivim uzimanjem istorije i fizičkim pregledom. Većina tumora parotidne žlezde, bilo benignih ili malignih, asimptomatski su. Kao što smo pokazali, bol nije precizna indikacija maligniteta. Brz rast može da ukaže na malignu leziju, posebno kod ranije uočene polako rastuće mase. Međutim, bolesnici ponekad ne daju pouzdane podatke o rastu njihovih tumora. Od znatno većeg značaja je pažljiv pregled glave i vrata. Lokalizacija, veličina, pokretljivost i konfiguracija se procenjuju. Promene u funkciji facijalnog nerva uočavaju se i beleže pošto takav nalaz skoro uvek znači malignitet kod bolesnika kod koga nisu vršene prethodne operacije. Zahvaćenost facijalnog nerva bez izuzetaka ukazuje na potrebu za totalnim ili parcijalnim žrtvovanjem facijalisa. Fiksacija tumefakta za podležeću kost ili mišić takodje predstavlja malignitet, kao i fiksacija za kožu ili erozija. Ako postoji takva situacija biće neophodno žrtvovanje okolnih struktura.

Pregled usne šupljine izuzetno je važan kod svih tumora parotidne žlezde zbog potrage za širenjem u doboki režanj i parafarinks. Lateralno izbočenje i medijalno pomeranje tonzile ukazuje na veliku parafaringealnu komponentu. Palpacija dozvoljava delineaciju vizualizovane anomalije i takodje dozvoljava otkrivanje tumefakata koji nisu dovoljno veliki da dovedu do vidljivog deformiteta faringealne konture. Prisustvo cervikalne adenopatije ukazuje na metastatsko širenje iz primarnog tumora parotidne žlezde ali može da ukaže da proces bolesti nije poreklom od parotidne žlezde, kao što su limfomi, melanomi ili metastatski karcinomi sa neke druge lokalizacije.

Tehnika aspiracione biopsije iglom, kako je ranije opisano, korisno je sredstvo u iskusnim rukama. Iako histološka dijagnoza neće promeniti terapiju u većini slučajeva, može značajno da izmeni pristup u određenim slučajevima. Dijagnoza limfoma, melanoma, karcinoma ovsenih ćelija ili planocelularnog karcinoma može da promeni hirurški postupak i uputi na dijagnostičku evaluaciju i lečenje odgovarajućeg predela.

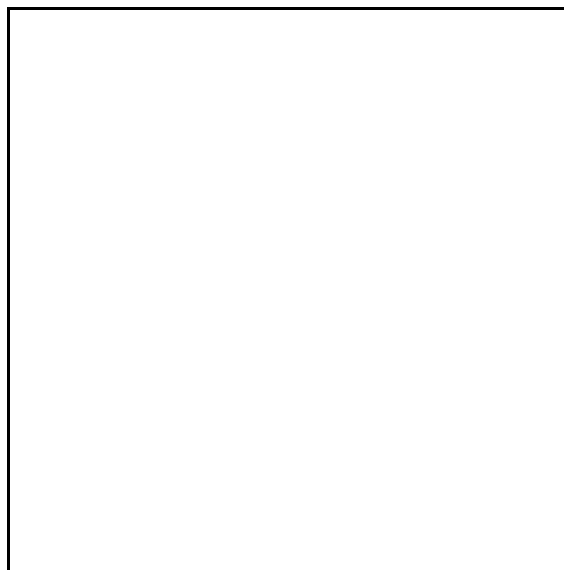
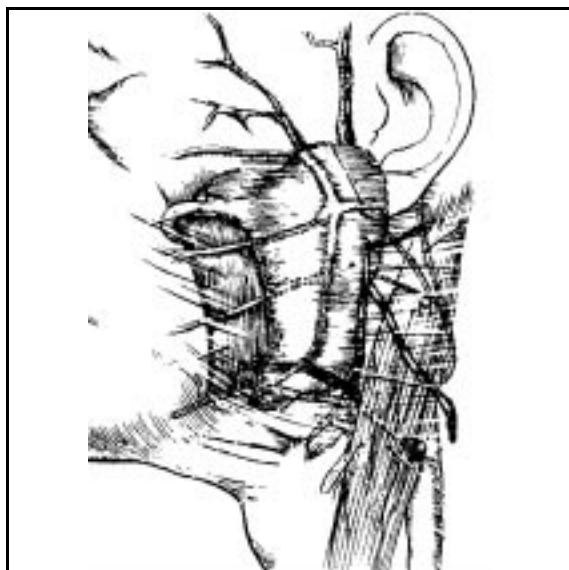
Odredjen broj radioloških ispitivanja smišljen je radi procene funkcije i konfiguracije pljuvačne žlezde i prikazan je na drugom mestu u ovom poglavlju. Kod većine tumora parotidne žlezde informacije dobijene ovim testovima su suvišne. CT sken, sa preseccima na 2 mm koji su danas dostupni, koristan je u razgraničavanju tumora dubokog režnja od parafaringealnih tumora kao i onih tumora koji pokazuju agresivno lokalno ponašanje. Medjutim, ako je tumefakt parotidne žlezde pokretan, dobro ograničen i leži u lateralnom delu ili repu parotidne žlezde, ove tehnike prikazivanja nisu neophodne. Sijalogram posebno mora da bude korišćen sa oprezom zbog rizika od prepunjavanja dukalnog sistema. Ekstravazacija kontrasta može da dovede do teške inflamatorne reakcije što sprečava jasnu demarkaciju ivica tumora i može, takodje, da odloži planirani hirurški zahvat.

Sa dovršavanjem ispitivanja odgovarajući hirurški postupak obično će postati očevidan. Većina tumora parotidne žlezde leči se lateralnom ili površnom parotidektomijom koja omogućava uklanjanje tumora sa marginom normalnog parotidnog tkiva uz disekciju i očuvanje facijalnog nerva. Ako se tumor pojavio u dubokom režnju sa ograničenim medijalnim širenjem, uklanja se površni režanj, tumefakt mobiliše i uklanja ispod nerva. Ako masa pokazuje značajno medijalno širenje, neophodni su dodatni manevri. Često, pristup se poboljšava uklanjanjem sadržaja submandibularnog trougla. To omogućava pristup submandibularnom ligamentu, koji se preseca, dozvoljavajući ulazak u parafaringealni prostor. Većina tumora dubokog režnja može da se otprepariše od okolnih mišićnih, neuralnih i vaskularnih struktura korišćenjem pristupu sa dobrim uspehom. To se odnosi na benigne mikstne tumore posebno. Ako je aspiracija iglom potvrdila dijagnozu pre zahvata, hirurg može da pristupi tumoru na ovaj način za razumnim stepenom sigurnosti. Medjutim, u nekim slučajevima, mandibula mora da se pomeri na neki način radi dovoljnog pristupa za uklanjanje tumora. Mandibula može da bude dislokovana put napred, ili može da se učini mandibulotomija na uglu da bi se omogućio medijalni pristup. Kod masivnih parafaringealnih tumora, posebno kod onih sa širenjem u bazu lobanje, neophodna je incizija donje usne sa mandibulotomijom. Incizija se produžava preko poda usta put nazad do zida farinksa. Potpun i direktan pristup celom parafaringealnom prostoru od baze lobanje do donjeg dela vrata se postiže.

Paraliza facijalisa znači potrebu za žrtvovanjem nerva u praktično svim slučajevima, sem ako se tumor ne oceni inoperabilnim i učini samo biopsija. Samo grane nerva koje su direktno zahvaćene tumorom treba žrtvovati. Ako ostane dovoljni distalni deo treba učiniti graftovanje tehnikom mikroskopske anastomoze. Eksploracija temporalne kosti i preparacija facijalnog nerva može da bude neophodna sa ekscizijom glavnog stabla facijalisa. Opet, neposredno graftovanje se vrši kada je moguće posle ex tempore potvrde da su ivice slobodne od tumora. Tumori koji pokazuje lokalno invazivne osobine zahteva ekstenzivnu disekciju i eksciziju okolnih struktura sa pratećim rekonstruktivnim zahvatima.

Specifični hirurški zahvati

Površna parotidektomija



Kod površne parotidektomije, bolesnik biva pripremljen pranjem lica antiseptičkim sapunom i šamponom noć pre operacije. Indukcija opšteg anestetika korišćenjem kratkotrajnog mišićnog relaksanta prihvatljiva je, ali se anesteziolog instruiše da izbegava korišćenje dugotrajnog mišićnog relaksanta. Prikazuju se lice i vrat i mogu da budu pokriveni transparentnom atezivnom folijom radi kompletnog prikazivanja lica tokom operacije. Najbolja incizija počinje u preaurikularnom predelu i produžava se do pripoja lobulusa. Incizija se smešta u preaurikularni nabor ili može da se načini iza tragusa. Incizija se produžava nazad preko vrha mastoida i potom se savija napred i dole na vrat, po mogućstvu u kožnom naboru. Vazokonstriktorno sredstvo može da bude dato radi hemostaze. Ako se anestetik uključi u rastvor, mora se voditi računa da se izbegne duboka injekcija i rizik od paralize facijalisa tokom zahvata.

Kožni režanj se oštro otprepariše od podležeće fascije parotidne žlezde ili tumora. Kako se režanj prepariše put napred, mora se voditi računa o izbegavanju perifernih grana nerva kada izlaze iz žlezde. Sa podignutim režnjem preduzima se potraga za facijalisom. Uspešna i brza identifikacija glavnog stabla zavisi od poznavanja važnih orijentira i široke ekspozicije. Rep parotidne žlezde prepariše se od sternokleidomastoidnog mišića, mastoidnog vrha i ušne hrskavice. Kako se hrskavica prati put medijalno obično se završava jednim vrškom pa se naziva hrskavica pokazivač. Glavno stablo facijalisa je približno 1 cm dublje od ove hrskavice, ležeći nešto napred i dole. Linija timpanomastoidne suture je žleb koji se lako palpira kažiprstom i odvaja mastoidni vrh od timpaničkog dela temporalne kosti. Glavno stablo facijalisa izlazi približno 6 do 8 mm medijalno od suturne linije. Zadnji trbuh digastričkog mišića može da bude prikazan na mestu gde leži medijalno od parotidne žlezde; podizanje žlezde od mišića dozvoljava bolji pristup stilomastoidnom foramenu. Stablo može da bude palpivano kada se kažiprst provuče

gore i nazad duž digastričkog mišića prema stilomastoidnom foramenu. Važnost odgovarajuće ekspozicije, posebno podizanje repa od podležće muskulature, ne može da bude dovoljno naglašena. Široka ekspozicija sprečiće "rad u rupi" i dozvoliće dobru vizualizaciju svih neophodnih orijentira potrebnih za brzu identifikaciju glavnog stabla nerva. Stimulator nerva može da bude korišćen za potvrdu da se radi o nervu ali ga treba retko koristiti da bi se izbegao zamor. Jednom kada se identifikuje nervno stablo, individualne grane se prate periferno, a tumor sa tkivom parotidne žlezde se odvaja od nerva. Ako ne može da se lokalizuje glavno stablo, treba naći jednu od perifernih grana i pratiti je retrogradno do glavnog stabla. Marginalna mandibularna grana može da se nadje pronalaženjem vene facijalis posterior i preparacijom put gore. Marginalna mandibularna grana prolazi preko vene u neposrednoj blizini. Bukalna grana je obično na nekoliko milimetara od Stensenovog duktusa. Duktus se može naći na mestu gde prelazi preko masetera na liniji između gornje usne i lobulusa uva. Nervni stimulator može da bude od koristi u potvrđivanju ovih perifernih grana. Kada je preparacija dovršena, treba stimulisati nervno stablo da bi bili sigurni da sve grane ispravno funkcionišu. Ako bilo koji deo nerva ne funkcioniše pri stimulaciji, neophodna je pažljiva inspekcija grane, po potrebi uz pomoć mikroskopa. Može se naći sutura koja zahvata nerv pa čak i pravi presek nerva koji zahteva mikrohiruršku rekonstrukciju. Pošto se krvavljenje u potpunosti reguliše, postavlja se dren. Mi preporučujemo bilo pljona silikonski dren pod blagom sukijom ili pljosnat gumeni dren sa kompresivnim zavojem.

Ako maligni tumor zahvata perifernu granu, taj deo nerva treba resekovati i grafovati. Mi preporučujemo tehniku mikroskopske epineuralne suture sa 7-0 monofilamentnim najlonom. Nervni graft može se uzeti sa vrata korišćenjem n. auricularis magnusa ili drugih graničica kožnog sistema sa druge strane vrata. Važni faktori koji utiču na uspeh uključuju dobro prilagodjavanje prečnika nerva i grafta, oštro presecanje nerva i anastomozu bez tenzije. Oblaganje nerva sa zaštitnim omotačem od vene, gel filma ili drugog materijala može da bude blagotvorno u zaštiti grafta i otežava stvaranje neuroma. Ako tumor zahvata glavno stablo, nerv treba pratiti proksimalno dok ex tempore analiza ne pokaže ivicu bez tumora. Mastoidni vrh može da se ukloni osteotomom, rongerom ili svrdlom da bi se omogućila potpunija ekspozicija foramena. Može da bude neophodna eksploracija temporalne kosti i kako bolesnik tako i hirur moraju da budu pripravnici za tu eventualnost. Ako se nerv preseče u temporalnoj kosti i sve grane budu presečene, treba napraviti graft tako da grane za oko i usta budu reinervisane. To se može postići lokalizovanjem nervnog sistema vrata koji se grana i pronalaženjem delova ovih nerava koji su pogodni za grafovavanje. Ponovo, principi mikroskopskog grafovavanja nerva koriste se kako je ranije opisano. Suture nisu neophodne u temporalnom delu pod uslovom da se izbegava tenzija.

Totalna parotidektomija

Totalna parotidektomija, striktno govoreći, pogrešan je termin. Uklanjanje svog tkiva parotidne žlezde skoro je nemoguće i obično nije neophodno u većini hirurških zahvata parotidne žlezde. Koncept totalne parotidektomije podrazumeva uklanjanje tkiva parotidne žlezde, kako medijalno tako i lateralno od facijalisa, sa tumorom. Primenjena tehnika može da se razlikuje zavisno od lokalizacije tumora. Ako je tumor ograničen na duboki režanj, superficijalni lobus,

po definiciji, ne mora da bude uklonjen. Medjutim, u većini slučajeva, identifikacija nerva se postiže najlakše superficijalnom parotidektomijom. Pošto se nerv na zadovoljavajući način prikaže, oslobodi se tumora, pa se masa ukloni ispod nerva. Ovaj manevar može da dovede do neke postoperativne slabosti, ali ako hirurg izbegava preveliku tenziju i istežanje nerva, funkcija će se vratiti. Neki tumori dubokog reznja su u vidu "peščanog sata" po konfiguraciji, sa istmusom ili "strukom" kod stilomandibularnog ligamenta. Kada ovakva situacija nastaje, dalja ekspozicija dela žlezde medijalno od facijalisa je neophodna. Prvi pristup treba da bude kroz submandibularni trougao sa uklanjanjem submandibularne žlezde. Ovaj manevar dozvoljava pristup prednjem odeljku parafaringealnog prostora. Ako je neophodna dodatna ekspozicija, može da se učini prednja dislokacija mandibule ili mandibulotomija na uglu mandibule, a prostor medijalno od mandibule može tada da bude potpunije prikazana. Skoro svi tumori parafaringealnog prostora mogu da budu uklonjeni ovom tehnikom.

Ako je tumor masivan u okviru parafaringealnog prostora, može da se razmotri prilaz preko sredine donje usne sa medijalnom mandibulotomijom. Ako posle pokušaja ekspozicije kroz vrat hirurg smatra da lateralna mandibulotomija neće dozvoliti dovoljan dodatni pristup, incizija vrata se vrši kroz usnu u prednjoj srednjoj liniji a mandibula se preseca u vidu stepenica. Incizija se dalje produžava duž lateralnog dela poda usta, izbegavajući povredu lingvalisa i hipoglosusa i sadržaja submandibularne žlezde. Pošto se jezik povuče medijalno a mandibula lateralno, incizija se produži do tonzile i farinksa. Sa ovim direktnim pristupom parafaringealnom prostoru bilo koji tumefakt od baze lobanje do donjeg dela vrata može da se ukloni pod direktnom kontrolom oka. Iako nastaje dodatni kozmetički defekt zbog incizije donje usne ovaj pristup obezbeđuje direktan pristup tumorima parafaringealnog prostora.

Očigledno je da kod teških tumora parotidne žlezde hirurg i bolesnik moraju da budu pripravnici za razne pristupe da bi se osiguralo kompletno uklanjanje.

Komplikacije hirurgije parotidne žlezde

Komplikacije hirurgije parotidne žlezde mogu se podeliti na one koje nastaju rano i one koje su odložene. Uobičajene neposredne ili rane komplikacije su parcijalna ili kompletna paraliza svih ili nekih od grana facijalisa. Ako je ekstenzivna disekcija vršena oko pojedinih grana, nešto gubitka funkcije nije neuobičajeno. Medjutim, kompletan gubitak funkcije svih grana je potencijalno ozbiljna komplikacija. Iz tog razloga, stimulacija nerva na kraju zahvata potvrđuje funkciju i integritet nerva ili, ako neke grane ne funkcionišu, pažljiva inspekcija potvrđuje anatomske integritet. Hirurg mora da bude uveren na kraju operacije da ima jasan uvid u status preparisanog nerva. Ako se upotrebi sukciona drenaža i onda uoči neposredni gubitak funkcije, dren treba preokrenuti na drenažu gravitacijom i staviti kompresivni zavoj. Ako se značajan gubitak funkcije uoči u neposrednom postoperativnom periodu, operator možda želi da razmotri steroidnu terapiju. Upotreba steroida kod facijalne paralize ostaje kontroverzna; medjutim, postoji opšta saglasnost da ako steroidne treba koristiti onda ih treba dati odmah. Početna doza je u rasponu od 60 do 80 mg prednizona ili ekvivalentna doza komparabilnog steroida. To se produžava 5 do 7 dana i potom se smanjuje u ukupnom trajanju od 10 dana. Cilj je redukovati edem nerva kako ekstra- tako i infratemporalnih delova nerva. Ako se paraliza nastavi bez

poboljšanja, treba učiniti elektromiografiju da bi se našli dokazi denervacije. Ako je nerv denervisan, verovatno usled neotkrivene povrede, razni mogući reanimacioni postupci mogu da budu razmotreni kasnije. Predmet facijalne reanimacije izvan je obima ovog poglavlja.

Relativno česta komplikacija je postoperativna salivarna fistula ili formacija sijalokele. Pošto nešto tkiva parotidne žlezde perzistira posle operacije parotidne žlezde, potencijal za fistulu pljuvačne žlezde uvek je prisutan. Fistula ili sijalokela nastaje kada režanj ne prepokrije preostalo tkivo parotidne žlezde pa se saliva skuplja ispod režnja ili drenira u vrat. Potpuna evakuacija salivarnog sadržaja ispod režnja i trajan spoljni pritisak radi prevladavanja sekretornog pritiska preostalog tkiva neophodan je radi eliminacija fistule. Ponekad su neophodne ponovljene aspiracije i aplikacije kompresivnih zavoja svakodnevno dok se komplikacija ne reši. Lekovi kao atropin mogu da budu od neke koristi radi smanjenja salivarne stimulacije. Ako se koriste kompresivni zavoji mora se voditi računa o zaštiti uva da bi se izbegla nekroza mekog tkiva oko uva. Nastanak hematoma je takodje potencijalna komplikacija. Ako hematom nastane biće neophodna reeksploracija rane. Naravno, sa prikazivanjem facijalisa, izuzetnu pažnju treba obratiti da se izbegne povreda nerva.

Najuobičajenija kasna komplikacija je gustatorno znojenje ili Freyov sindrom koje nastaje kada se neodgovarajuća autonomna reinervacija kože razvije od inervacije preostalog dela presečene žlezde. Postgangliona sekretorna simpatički motorne parasimpatetike parotidne žlezde reinerviše postgangliona vlakna za kožu. Kod Freyovog sindroma bolesnik ima znojenje ili crvenilo, ili oboje, kože koja leži iznad preostale parotidne žlezde pre ili tokom obroka. Incidenca ovog sindroma je dosta visoka, procena je kod oko 35 do 60 procenata bolesnika posle parotidektomije. Hirurg mora da upozori bolesnika na ovu potencijalnu komplikaciju tako da se ako nastane bolesnik ne uznemiri. Medikalna terapija uključuje skopolamin i glikopirolat. Hirurška intervencija uključuje postavljanje kožnog režnja ili mišića između preostale parotidne žlezde i kože da bi se sprečila reinervacija. Timpanička neurektomija takodje je korišćena radi prekida parasimpatičke inervacije preostale žlezde.

Radijaciona terapija

U prošle tri decenije, nije bilo evolucije u ulozi radioterapije u lečenju neoplazmi pljuvačnih žlezda. Rano je prihvaćeno da radijaciona terapija ne može da zameni odgovarajuće hirurško lečenje ovih karcinoma. Zaista, ovi tumori opisani su kao radiorezistentni. Danas je očigledno da kombinovana hirurgija i radijaciona terapija može da bude optimalno lečenje kod pojedinih salivarnih neoplazmi.

Upotreba same radikalne radijacione terapije prikazana je u nekoliko serija. Elkon i saradnici prikazali su 19 bolesnika sa uznapredovalom bolešću parotidne žlezde (zahvaćenost baze lobanje ili cervikalnih nodusa). Kontrola je postignuta kod samo dva od ovih bolesnika, jednog sa adenoidno cističnim karcinomom i drugog sa planocelularnim karcinomom. King i Fletcher prikazali su lokalnu kontrolu od 81 procenta kod bolesnika sa inoperabilnim ili recidivnim karcinomima parotidne žlezde iako je vreme praćenja variralo od 2 do 20 godina. Skorašnji rad sa terapijom neutronske snopom pokazao je slične rezultate kod bolesnika lečenih

samo sa ovim metodom u poredjenju sa onima koji su primali postoperativnu elektronsku ili fotonsku terapiju posle radikalne resekcije.

Većina prikaza pokazuje prednost kombinacije hirurgije i postoperativne iradijacije kod uznapredovale bolesti. U retrospektivnoj studiji, Rosmman je prikazao stopu recidiva od 17 procenata kod bolesnika sa malignitetima parotidne žlezde lečenih kombinovanom terapijom u poredjenju sa 65 procenata stope recidiva kod bolesnika lečenih samo hirurgijom. Slično, Elkon i saradnici opisuju lokalnu kontrolu kod 14 od 17 bolesnika zračenih zbog mikroskopske rezidualne bolesti. Tapley, na osnovu iskustva iz M. D. Anderson Bolnice, prikazuje lokalnu stopu neuspeha od 30 procenata kod 54 bolesnika lečenih samo hirurgijom i incidencu od 9 procenata kod bolesnika lečenih kombinovanom terapijom. On razmatra potrebu povećanja portala da bi se uključila baza lobanje kod bolesnika koji pokazuju perineuralnu invaziju. Fu i saradnici lečili su 35 bolesnika sa mikroskopskim tumorom na ili u blizini hirurške ivice sa postoperativnom zračnom terapijom. Postigli su lokalnu kontrolu kod 86 procenata ovih slučajeva, u poredjenju sa 46 procenata u sličnoj grupi bolesnika koji su samo operisani. Neuspesi lečenja smanjili su se od 50 do 30 procenata kada je kombinovana terapija primenjena (u poredjenju sa samo operacijom) u seriji Shidnia i saradnika. U jednoj od retkih studija koja daje 10-godišnje kontrolne podatke, Tu i saradnici prikazuju povećanje 10-godišnjeg preživljavanja kod 71 procenta bolesnika lečenih hirurgijom i postoperativnom iradijacijom u poredjenju sa 53 procenta kod bolesnika lečenih samo hirurgijom. Kombinovana terapija bila je najkorisnija za malignitete visokog stepena, recidive tumora, lokalno uznapredovalu bolest i zahvatanje facijalnog nerva tumorom.

Osetljivost na radijaciju takodje je razmatrana u pogledu specifičnih histopatoloških uslova pljuvačnih žlezda. Alaniz i Fletcher našli su slične stope kontrole za razne malignitete parotidne žlezde, bez obzira na histološku sliku, kao kod planocelularnog karcinoma vrata. Zbog sklonosti ka perineuralnoj invaziji i hirurškim granicama koje sadrže tumor, radijaciona terapija kod adenoidnog cističnog karcinoma privukla je dosta pažnje. Eby i kolege uočili su da je radioterapija bile "uniformno korisna u podsticanju regresije tumora i ublažavanju bolova kod lokalno uznapredovalih i metastatskih tumora". Cowie i Pointon pregledali su 82 bolesnika sa adenoidno cističnim karcinomom lečenih radikalnim kursom radijacione terapije. Od njih su 44 bili tumori velikih pljuvačnih žlezda dok su ostali bili poreklom iz malih pljuvačnih žlezda. Hirurško lečenje kod obe grupe bilo je bilo eksciziona biopsija ili nekompletna hirurška ekscizija. Ukupna lokalna kontrola tumora postignuta je u 67 procenata bolesnika. Taj broj se popeo na 86 procenata kada su isključeni oni bolesnici kod kojih je vršena samo biopsija. Oni su zaključili da je kombinovana terapija lečenje izbora kod adenoidnog cističnog karcinoma. Slične zaključke doneli su i Simpson i saradnici posle pregleda 71 slučaja adenoidnog cističnog karcinoma kod bolesnika lečenih na Univerzitetu Washington. U poredjenju same radikalne hirurške terapije nasuprot neradikalnoj hirurgiji plus radijaciona terapija, DalMaso i Lippi prikazali su slične stope preživljavanja kod grupe od 37 bolesnika.

Rafla je našao da adenokarcinom parotidne žlezde daje bolji odgovor na radijaciju nego tumori pljuvačnih žlezda sa drugim histopatološkim osobinama. Mukoepidermoidni karcinomi visokog stepena i nediferentovani karcinomi takodje reaguju na radijaciju. Mukoepidermoidni

karcinom niskog stepena i karcinom acinusnih ćelija možda nisu pogodni za kombinovanu terapiju.³

Očigledno je da su stare teorije da je karcinom pljuvačne žlezde radio-rezistentan netačne. Zaista, upotreba radijacione terapije u kombinaciji sa hirurģijom popravila je lokalnu i regionalnu kontrolu agresivnih lezija. Sadašnje indikacije za primenu postoperativne iradijacije izvedeni su na osnovu Johnsove modifikacije rada Guillaumondeguija i saradnika:

1. Karcinomi visokog stepena
2. Recidivi karcinoma
3. Karcinomi dubokog lobusa
4. Makroskopski ili mikroskopski rezidualna bolest
5. Tumor uz facijalis
6. Metastaze u regionalnim limfnim ćvorovima
7. Invazija mišića, kosti, kože, nerava ili bilo koje širenje van parotidne žlezde
8. Bilo koji T₃ ili T₄ karcinom parotidne žlezde.

Ovi indikatori svi oznaćavaju tumore sa lošom prognozom i visoku incidencu lokalnog ili regionalnog recidiva.

Hemoterapija

Malo je klinićkih ispitivanja hemoterapije kod maligniteta pljuvaćnih žlezda. Suen i Johns napravili su upitnik u cilju razmene iskustva sa ovim neoplazmama mnogih onkologa. Prikupljeno je za procenu ukupno 85 neoplazmi - 39 iz literature i 46 iz pregleda. Pedeset tri od ovih slućajeva bili su adenoidni cistićni karcinomi. Ćetiri bolesnika imalo je kompletnu remisiju. Znaćajno ublaćavanje bolova postignuto je kod bolesnika sa adenoidno cistićnim karcinomom koji je reagovao na hemoterapiju. Cis-platina, doksorubicin i 5-fluorouracil bili su najefikasniji. Definitivna regresija bolesti vidjena je kod nekih bolesnika. Medjutim, dug klinićki tok ove bolesti sprećavao je izvlaćanje bilo kakvih zakljućaka u vezi uticaja na prećivljavanje. Adenokarcinom, karcinom acinusnih ćelija i karcinom iz mikstnog tumora takodje su reagovali na ovu kombinaciju. Planocelularni karcinom i mukoepidermoidni karcinom izgleda da su bolje reagovali na metotreksat i cis-platinu. Oni ukazuju da ove dve grupe možda odraćavaju histogenezu ovih tumora u odnosu na bicelularnu teoriju. Tannock i Sutherland prikazali su 17 bolesnika sa adenoidnim cistićnim karcinomom koji su primili 34 seansi hemoterapije. Uoćeno je pet objektivnih odgovora. Većina odgovora bila je na 5-fluorouracil. Oni su preporućili taj lek kod bolesnika sa simptomatskim ili po život kritićnim adenoidno cistićnim karcinomima koji ne

reaguju na lokalno lečenje.

Lečenje tumora submandibularne žlezde

Tumori koji zahvataju submandibularnu žlezdu obično su ograničeni na samu žlezdu pa resekcija obuhvata žlezdu i okolnu mast i limfne čvorove. Ako maligni tumor zahvata okolno tkivo, zahvat se proširuje da uključi zahvaćene strukture sa dovoljnom slobodnom ivicom. Ekscidirane strukture često uključuju marginalnu mandibularnu granu facijalisa, hipoglosus i lingvalis, kao i mandibulu, jezik, pod usta i kožu.

Preoperativna procena tumora submandibularne žlezde kao i kod tumora parotidne žlezde počinje pažljivom istorijom i pregledom. Kao i kod parotidne žlezde, većina neoplazmi koja nastaje u submandibularnoj žlezdi asimptomatska je. Međutim, ako bolesnik ima simptome zahvaćenosti nerava sa gubitkom funkcije marginalne mandibularne grane ili hipoglosusa ili gubitak oseta i ukusa, ili oboje, verovatna je agresivna maligna bolest. Palpacija tumefakta, spoljna i bimanuelna, pomaže u određivanju lokalizacije. Povremeno, međutim, postoje teškoće u razlikovanju žlezde od jednog ili više uvećanih limfnih čvorova koji leže iznad žlezde. Takodje može da bude teško razlučiti tumore od inflamatornih oboljenja posebno kod bolesnika koji nisu imali simptome koji bi ukazivali na recidivirajući sialoadenitis. Nalaz smanjenog protoka salive kroz oreficijum Whartonovog duktusa i palpacija kalkulusa u duktusu govore bi u prilog inflamatornog oboljenja žlezde. Otkriće prateće adenopatije može da ukaže na nodalno širenje iz primarnog tumora žlezde ili može da predstavlja nodalno širenje sa udaljenije lokalizacije ili limfom. Još jednom, u slučajevima kada postoji konfuzija, primena aspiracione biopsije iglom može da reši dilemu. Žlezda je obično dostupna i lako se aspirira. Ako je neophodno, žlezda može da bude prikazana na vratu ako se prst postavi intraoralno i žlezda gurne na površnju lokaciju. Aspiracija može da pomogne da se utvrdi da li je tumefakt u žlezdi ili predstavlja limfni nodus i takodje je korisna u diferencijaciji inflamatorne od neoplastičke bolesti.

U izabranim slučajevima, tehnike snimanja mogu da budu od koristi, posebno u proceni širenja izvan žlezde. Snimci mandibule, uključujući okluzalne, korisni pri traženju koštane erozije. CT skenovi obično ne daju dodatne informacije s obzirom da se sva okolna meka tkiva mogu palpirati ili vizualizovati bez teškoća. Submandibularna sialografija je donekle teška za izvođenje zbog malog oreficijuma duktusa. Rizik od prepunjavanja i dodatne nelagodnosti za bolesnika ne opravdava rutinsku primenu ove procedure. Kod suspektnih tumora, delineacija duktalnog sistema ne pomaže hirurгу u donošenju odluke.

Ekscizija submandibularne žlezde

Tehnika ekscizije submandibularne žlezde treba da se radi pod opštom anestezijom sem ako opšte medicinskom stanje bolesnika ne zahteva lokalnu anesteziju. Incizija se rutinski vrši na 2 do 3 santimetra ispod donje ivice mandibule i treba da bude sakrivena u kožnom naboru po mogućstvu. Kožna incizija može da se infiltruje radi bolje hemostaze ali pažljivo da bi se izbegla infiltracija na gore ako se koristi anestetik sa vazokonstriktorom. Anesteziolog treba da izbegava parališujuće agense ako je to moguće. Incizija treba da bude približno 5 cm u dužinu i vrši se do

platizme. Kapsulu žlezde i okolno meko tkivo treba ostaviti intaktnim iznad žlezde kada se ekscizija vrši zbog sumnje na neoplazmu. S obzirom da ova tehnika dovodi pod rizik marginalni mandibularni nerv, treba lokalizovati facijalnu venu i arteriju što bliže žlezdi i posle presecanja podići ih put gore pa se time uklanja mandibularni marginalni nerv iz operativnog polja. Ako postoji adenopatija iznad žlezde, marginalni mandibularni nerv često prolazi direktno iznad ili oko tih facijalnih čvorova pa tada hirurg mora pažljivo da disekuje nerv od čvorova. Žlezda i okolno meko tkivo tada mogu sigurno da budu otpreparisani od donje površine mandibule. Tada se donji rub žlezde podiže od digastričkog mišića. Facijalna arterija, ako je gore podvezana, biće opet presečena posterolateralno kako se prilazi spoljnoj karotidnoj arteriji. Žlezda se tada pomera lateralno kako bi se prikazao milohioidni mišić. Pošto se gornji deo žlezde otprepariše od mišića nailazi se na njen posterolateralni rub. Postavlja se retraktor pa se slobodni rub milohioida retrahuje medijalno. Ovaj manevar dozvoljava prikazivanje tri važne strukture poda submandibularnog trougla - lingvalni i hipoglosni nerv i Whartonov duktus. Blagom trakcijom žlezde put dole, lingvalis se obično uočava kao traka lučno savijena nadole sa vrhom na sredini žlezde. Ovaj pripoj lingvalisa za žlezdu predstavlja parasimpatičku inervaciju žlezde. Duktus leži ispod lingvalisa i često je okružen sublingvalnim žlezdama i u početku se ponekad ne vidi. Hipoglosus je više ispod i uvek ga prati bar jedna veća vena, v. ranina. Prisustvo ove vene može da pomogne pri identifikaciji nerva koji je često neposredno uz ili ispod ovog suda. I nerv i pridružena vena izlaze ispod digastričkog mišića i prolaze anterosuperiorno u jezik. Kada su sve strukture identifikovane, duktus i grana lingvalisa za žlezdu podvezuju se i presecaju. Žlezda i meko tkivo s njom u vezi mogu tada da budu otpreparisani i uklonjeni. Dren od gumene trake postavlja se ispod platizme i rana se zatvara po slojevima.

Ako je indikovana disekcija vrata ona se izvodi u kontinuitetu se ekscizijom žlezde. Tumori mogu da pokazuju lokalno invazivno ponašanje što dokazuje poremećaj funkcije nerva, fiksacija za dublje strukture ili zahvaćenost kože. U tim slučajevima, obim resekcije može da obuhvati lingvalis, hipoglosus ili marginalis mandibule, pod usta, jezik, mandibulu ili kožu. Pažljiva preoperativna procena upozoriće hirurga na neophodnost ekstenzivnog hirurškog zahvata u ovoj oblasti pa će biti spreman za odgovarajuću rekonstrukciju.



Komplikacije ekscizije submandibularne žlezde su malobrojne. Najčešći postoperativni nalaz je slabost marginalne mandibularne grane.

Ova pareza često nastaje kada se nerv prepriše od ispod ležeće adenopatije. Slabost može da takodje da nastane zbog dugotrajne trakcije gornjeg reznja. Potpuni oporavak funkcije pravilo je ali često nastaje tek posle nekoliko meseci. Gubitak funkcije lingvalisa i hipoglosusa retka je sem ako ovi nervi nisu uključeni u resekciju.

Principi lečenja malignih neoplazmi pljuvačnih žlezda

Histološki stepen i kliničko stažiranje dve su najvažnije determinante preživljavanja. Kombinovanjem T klasifikacije i histopatološke dijagnoze mi smo razvili šemu lečenja malignih neoplazmi pljuvačnih žlezda. Četiri grupe postoje za svaku lokalizaciju. Kako prelazimo od grupe 1 do grupe 4 povećanoj težini bolesti parira se progresivno agresivnijom terapijom.

Kod maligniteta parotidne žlezde, grupa 1 uključuje manje tumore u T_1 i T_2 klasifikaciji (manje od 4 cm u prečniku) sa histološkim ćelijskim tipovima koji su udruženi sa sporim rastom, odnosno, mukoepidermoidni i karcinom acinoznih ćelija niskog stepena. Parotidektomija (površna ili totalna) sa dovoljnom granicom normalnog tkiva dovoljna je terapija. Sedmi kranijalni nerv čuva se u svim slučajevima. U vreme parotidektomije, čvorovi uz parotidnu žlezdu pregledaju se i šalju na histopatološki pregled ako se sumnja na metastatski rast. Ako konačna patološka dijagnoza pokaže čiste ivice bez metastatske adenopatije i nije došlo do prosipanja tumora tokom operacije, radioterapija nije neophodna.

U grupi 2, imamo tumore u T_1 i T_2 kategorije sa histopatološkim dijagnozama koje ukazuju na agresivnije ponašanje i udružene lošije stope preživljavanja. Ovi patološki ćelijski tipovi uključuju adenoidni cistični karcinom, planocelularni karcinom, adenokarcinom, mukoepidermoidni karcinom visokog stepena i karcinom iz mikstnog tumora. Za ove tumore, mi smatramo da je indicovana totalna parotidektomija uključujući i gornje cervikalne noduse. Ponovo, sedmi kranijalni nerv se čuva ukoliko ne postoji njegova direktna zahvaćenost. Ako je zahvaćen facijalis resekcija se učini do čistih ivica koje se potvrde ex tempore biopsijom i potom se odmah učini graftovanje. Učini se disekcija vrata ako se u čvorovima nadju tumorske ćelije ex tempore biopsijom ili ih hirurrg proceni klinički. Postoperativna radioterapija se sprovodi na parotidnu regiju i vrat a ulazni portali su diktirani veličinom i lokalizacijom tumora kao i obim nodalne bolesti.

U grupi 3, smestili smo T_3 tumore i sve bolesnike sa nodalnim metastazama ili recidivom tumora koji nisu svrstani u grupu 4 (T_{4a} ili T_{4b}). Kod ovih tumora, obično je neophodna radikalna parotidektomija sa žrtvovanjem facijalisa da bi se dobila ivica preparata slobodna od tumora. Nerv se odmah graftuje a pridružena disekcija vrata se vrši kada postoji metastatska nodalna bolest. Ex tempore analiza je potrebna za intraoperativnu procenu zahvaćenosti facijalisa. Eksploracija temporalne kosti je indicovana ako infratemporalni preparati biopsije ukažu na neodgovarajuću ivicu. Postoperativna radioterapija daje se na odgovarajuće zone.

Grupa 4 uključuje T_4 lezije - one veće od 6 cm (T_{4a}) ili tumore koji pokazuju agresivno lokalno ponašanje (T_{4b}). Opseg ekscizije biće diktiran proširenošću bolesti. Okolne strukture koje mogu da budu resekovane uključuju mandibulu, maksilu, temporalnu kost, mastikatorne mišiće, kožu kao i facijalni nerv. Disekcija vrata je indicovana kod palpabilne metastatske bolesti. Rekonstrukcija je često kompleksna. Razne procedure mogu da budu neophodne da bi se postigla zadovoljavajuća kontura lica i potpora kao i pokrivanje mekim tkivima i kožom. Različite statičke i dinamičke veze kao i režnjevi na peteljci i slobodni mikrovaskularni režnjevi korišćeni su za ove rekonstruktivne izazove. Postoperativna radioterapija sprovodi se kada je zarastanje gotovo.

Principi opisani za malignitete parotidne žlezde mogu takodje da budu primenjeni kod neoplazmi submandibularne žlezde. U grupi 1, resekcija submandibularnog trougla dovoljna je operacija sa male malignitete niskog stepena. Čista ravan disekcije između nerava i tumora obično je moguća što omogućava čuvanje ovih struktura. Radioterapija nije potrebna kod maligniteta ove grupe. U grupi 2 tumora, šira ekscizija je neophodna radi odgovarajućih ivica. Nervi se ne resekuje ako nisu direktno zahvaćeni tumorom i ako se mogu čisto otpreparisati od tumora. Postoperativna iradijacija se preporučuje. U grupi 3 tumora, lingvalis i hipoglosus moraju da budu žrtvovani u većini slučajeva, posebno kod recidivnih tumora. Disekcija vrata rutinski se izvodi kod tumora ove kategorije. Radioterapija treba da prati hiruršku eksciziju. Hirurgija tumora iz grupe 4 biće planirana zavisno od proširenosti bolesti. Nekada je neophodna marginalna ili segmentalna resekcija mandibule kod ovih velikih, agresivnih karcinoma. Delovi jezika, poda usta i kože mogu da budu uključeni sa tumorom i udruženim nervima. Disekcija vrata i postoperativna radioterapija uključeni su u standardno lečenje ovih tumora. Za rekonstrukciju je ponekad neophodno prenošenje mekih tkiva i elemenata skeleta da bi se rekonstruisali funkcija i kozmetika.

Obim operacije zasniva se na veličini tumora i lokalnoj proširenosti. Kod maligniteta parotidne žlezde facijalis se čuva sem ako nije direktno zahvaćen; disekcija vrata se izvodi samo kada se nadju ćelije tumora a radioterapija se preporučuje kod svih sem kod malih tumora niskog stepena. Kod submandibularnih karcinoma osnovni pristup je sličan a disekcija vrata se koristi kod svih većih agresivnih lezija.

Pre više od tri decenije Foote i Frazell uveli su prihvatljivi sistem klasifikacije koji je omogućavao naučno ispitivanje lečenja i toka maligniteta pljuvačnih žlezda. Napretci u patološkoj i radiološkoj dijagnozi, posebno u oblasti CT skeniranja i citološkog pregleda, dozvoljavaju tačnu prehiruršku procenu. Precizni i dobro zamišljeni hirurški zahvati mogući su dozvoljavajući maksimalnu ekstirpaciju bolesti uz očuvanje funkcije. Dopunska radioterapija obezbedila je poboljšanu lokalnu kontrolu bolesti sa smanjenim hirurški morbiditetom posebno u odnosu na funkciju facijalisa. Hemoterapija ovih neoplazmi još je u povelju ali pošto udaljene metastaze postaju češće sa poboljšanjem lokalne kontrole ova oblast terapije postaje izuzetno važna. Produženi klinički tok uočen kod bolesnika sa neoplazmama pljuvačnih žlezda zahteva dugotrajno praćenje pre no što ove adjuvantne terapije mogu u potpunosti da budu procenjene.