

Abstract

Præsentation af patient med spytkirteltumor

Mukoepidermoidt karcinom er en af de hyppigst forekommende maligne spytkirteltumorer og findes fortrinsvis i glandula parotis. I de små intraorale spytkirtler ses tumoren hyppigst i ganen og findes sjældent i mundbund og tunge. Det mukoepidermoide karcinom kan forekomme i alle aldersgrupper, men optræder oftest i 20-70-års-alderen og ses lidt hyppigere hos kvinder. De kliniske manifestationer afhænger af tumors udviklingsgrad, og behandlingen er oftest kirurgisk excision eventuelt kombineret med postoperativ strålebehandling.

I nærværende artikel præsenteres en 70-årig kvinde med et mukoepidermoidt karcinom i mundbund og tunge, og de differentialdiagnostiske overvejelser diskuteres.

Emneord:
Salivary gland
neoplasm;
pathology;
diagnosis;
radiography;
biopsy

Mukoepidermoidt karcinom – præsentation af et patienttilfælde

Thomas Jensen, overlæge, specialtandlæge i kæbekirurgi og ph.d.-studerende, Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Bengt Agathon Nielsen, overlæge, Øre-Næse-Halskirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Birgitte Melgaard Poulsen, overlæge, Patologisk Institut, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Mukoepidermoidt karcinom (MEK) er en malign spytkirteltumor, som udgår fra kirtlepitel (1). Tumoren blev oprindeligt beskrevet i 1895 (2) og senere omtalt som mukoepidermoid tumor, idet man mente, tumoren kunne være benign (3). I WHO-klassifikationen fra 1991 fik tumoren navnet MEK, i erkendelse af at det var en malign tumor, og i den seneste WHO-klassifikation fra 2005 klassificeres MEK som en malign epitelial tumor (1,4). I Danmark diagnosticeres årligt omkring 60 maligne spytkirteltumorer, hvor MEK er en af de hyppigst forekommende (5). Tumoren findes fortrinsvis i glandula parotidea, og i de små intraorale spytkirtler ses tumoren hyppigst i ganen og findes sjældent i mundbund og tunge (6-8). MEK kan forekomme i alle aldersgrupper, men optræder oftest i 20-70-års-alderen og ses lidt hyppigere hos kvinder (6-8). I de små intraorale spytkirtler i ganen forekommer tumoren i næsten halvdelen af tilfældene under 20-års-alderen, hvorimod tumoren i mundbunden hyppigst ses hos 60-årige (6). MEK udviser et varierende sygdomsbillede, der afhænger af tumors udviklingsgrad. Lavmalign MEK metastaserer sjældent og kendetegnes ved en relativt velafgrænset og langsomt voksende asymptomatisk hævelse, hvor omliggende slimhinde ofte har et normalt udseende. Højmalign MEK præsenterer sig klinisk som en hurtigt voksende hævelse med smerter, ulceration af mundslimhinden, føleforstyrrelser og med spredning til regionale lymfeknuder samt fjernmetastaserer til lunger, hjerne og knogler.

MEK består overvejende af pladeepitelceller, slimproducerende epitelceller og intermediære celler. Fordelingen af disse celler er bestemmende for gradinddelingen, og tumoren inddeles i tre histologiske undergrupper: 1) højt differentieret, 2) intermediært differentieret og 3) lavt differentieret.

Højt differentieret MEK er karakteriseret ved at indeholde flest slimproducerende epitelceller. Cellerne er arrangeret i og omgiver mindre cystiske formationer, der ofte sammensmelter

til større cystiske områder. Der ses minimal cellulær atypi, og mitoseaktiviteten er minimal. Intermediært differentieret MEK er kendetegnet ved færre cystiske områder og flere irregulære solide cellulære opbygninger af slimproducerende epitelceller og intermediære celler. Den cellulære atypi er minimal og mitoseaktiviteten beskedet. Lavt differentieret MEK er karakteriseret ved solide øer af pladeepitelceller og intermediære celler med få slimproducerende epitelceller og cystiske formationer. Der ses stor mitoseaktivitet og kernepleomorfi.

Endelig diagnose stilles på baggrund af en histologisk eller cytologisk undersøgelse. Incisionsbiopsi af spytkirteltumorer er ikke velegnet, idet det forringer prognosen som følge af øget risiko for recidiv og metastasering (9). Finnålsaspirationscytologi, der er en simpel og effektiv undersøgelsesmetode til at påvise benigne eller maligne celler, anvendes ofte i forbindelse med udredning af hævelser i hoved-hals-regionen. Erkendes en malign tumor ved finnålsaspiration, foretages CT-scanning og/eller MR-scanning med henblik på udbredelse og fjernmetastaser. Ved ukendt primærtumor eller mistanke om metastase efter finnålsaspiration foretages CT-scanning kombineret med helkrops positronemissionstomografi, også kaldet PET-scanning, der er en billeddiagnostisk undersøgelse, hvor det radioaktivt mærkede sporstof fluorodeoxyglukose (FDG) injiceres i en blodåre forud for undersøgelsen. Sporstoffet optages i højere grad i kræftceller end normale celler, og områder i kroppen med kræftceller vil fremtræde tydeligere på en PET-scanning. Kombineret PET/CT-scanning vil derfor give en præcis og detaljeret information om primærtumors udbredelse og lokalisation.

Behandlingen af MEK afhænger af tumors lokalisation, størrelse samt fjernmetastaser og varetages af specialafdelinger i øre-næse-hals-kirurgi eller onkologi. Mindre lokaliserede tumorer behandles med kirurgisk excision, mens større tumorer med

spredning til regionale lymfeknuder behandles med kirurgi og halsglandeldissektion. Såfremt der ikke kan opnås mikroskopisk frie resektionsrande, suppleres den kirurgiske behandling ofte med postoperativ strålebehandling. Prognosen for MEK afhænger af tumordifferentieringsgraden.

Patienttilfælde

En 70-årig kvinde blev henvist fra egen tandlæge til Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, for diagnostik og behandling af smerter og hævelse i venstre side af tunge og mundbund.

Anamnese

Patienten havde seks måneder forinden bemærket en hævelse i venstre side af mundbund og tunge. Finnålsaspiration foretaget på daværende tidspunkt hos privatpraktiserende otolog var inkonklusiv. CT-scanning og MR-scanning viste ingen patologiske forandringer i mundbund og tunge. Efterfølgende var hævelsen tiltaget i størrelse kombineret med smerter, synke- og talebesvær samt føleforstyrrelser i tunge og mundbund.

Objektiv undersøgelse

Ekstraoralt fandtes på venstre side af halsen let hævede lymfekirtler. Intraoralt i mundbundens venstre side strækkende sig bagud mod tungebasis fandtes en 2,5 x 1,5 cm dybtliggende, velafgrænset hård fast knude, der var immobil i forhold til omkringliggende væv. Dækkende slimhinde var normal, og den radiologiske undersøgelse kunne ikke påvise patologiske forandringer i kæberne.

Tentativ diagnose og diagnostisk udredning

På baggrund af ovenstående anamnese og klinisk undersøgelse fandtes udtalt malignitetssuspicio. Til verificering af den kliniske

Histologi – første biopsi

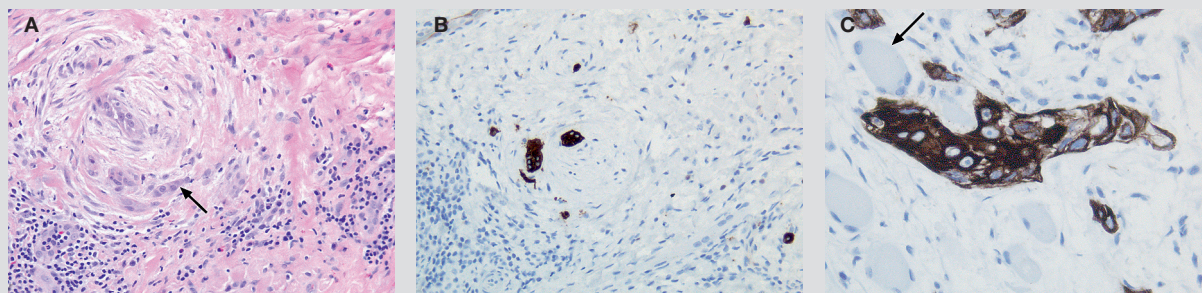


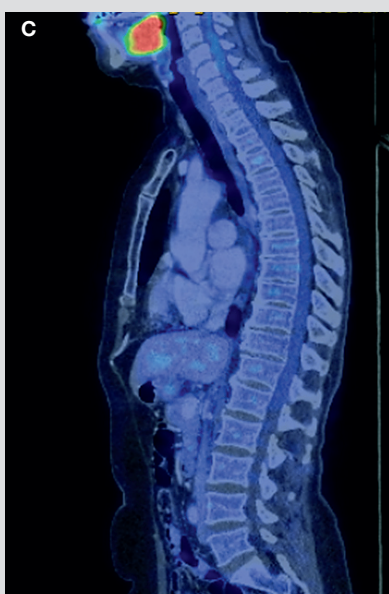
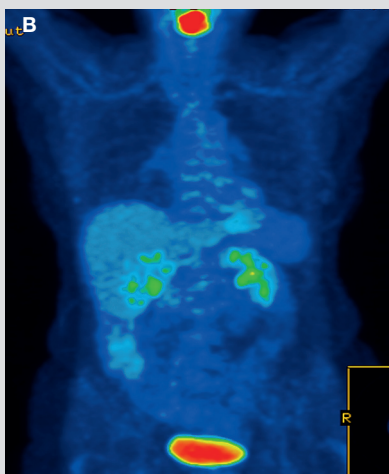
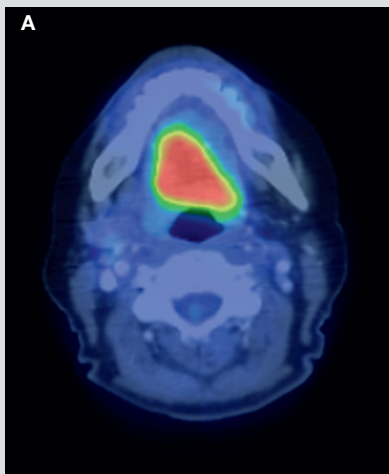
Fig. 1. Histologisk udsnit af den første biopsi. **A:** Små diskrete grupper af infiltrerende tumorceller (pil). HE-farvning x 200. **B:** Immunohistokemisk farvning visende få infiltrerende tumorceller. AE1/AE3 x 200. **C:** Tumorinfiltration i tværstribet muskulatur (pil). AE1/AE3 x 400.

Fig. 1. Photomicrographs of the first specimen. **A:** Discreet invasion of diminutive islands of tumor cells (arrow). HE-staining x 200. **B:** Immunohistochemical staining showing infiltration of a small number of tumor cells. AE1/AE3 x 200. **C:** Infiltration of tumor cells in skeletal muscle (arrow). AE1/AE3 x 400.

PET/CT-scanning

Fig. 2. A: PET/CT-scanning visende FDG-optagelse centralt i tungen. **B og C:** Helkrops PET/CT-scanning viser ikke tegn på metastaser eller anden primærtumor. FDG lyser op i nyrerne og urinblæren, idet sporstoffet udskilles i urinen.

Fig. 2. A: PET/CT-scanning showing that FDG is taken up in the middle of the tongue. **B and C:** Whole-body PET/CT-scan showing no sign of metastasis or other primary tumour. FDG is visualized in the kidney and bladder because FDG is excreted through the urine.



diagnose blev der foretaget biopsi. Gennem mundbundens slimhinde, i dybden til knuden, blev der udtaget en 0,5 x 1,5 cm stor incisionsbiopsi og sendt til histologisk undersøgelse på Patologisk Institut, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital. Histologisk undersøgelse viste ikke tegn på malignitet. Som følge af uoverensstemmelse mellem de kliniske fund og den histologiske diagnose blev der foretaget supplerende immunfarvning, der påviste få grupper af kræftceller beliggende i dybden af biopsien, med ukendt primærtumor (Fig. 1). Patienten blev henvist til Øre-Næse-Halskirurgisk Afdeling, for yderligere diagnostisk udredning og behandling. Kombineret PET/CT-scanning viste en ca. 3 cm stor og kraftig FDG-optagelse centralt i tungen strækkende sig bagud og ned mod tungebasis, uden lymfeknudemetastase eller fjernmetastase (Fig. 2). I generel anæstesi blev der foretaget kirurgisk excision af tumor, men som følge af tumors udbredelse kunne der ikke opnås frie resektionsrande. Patienten blev efterfølgende henvist til Onkologisk Afdeling for supplerende strålebehandling. Et år efter endt strålebehandling var der ingen tegn på recidiv af spytkirteltumor. Imidlertid har patienten for nylig fået diagnosticeret planocellulær metastase i caput femoris med ukendt primærtumor. Histologisk undersøgelse af metastasen har ikke kunnet påvise lighed med spytkirteltumorer, hvorfor primærtumor fortsat er ukendt.

Histologisk undersøgelse af operationspræparatet

Præparatet bestod af fem vævsstykker udgørende en epitelial spytkirteltumor med infiltrerende vækst (Fig. 3). Tumorstoffet var opbygget af kirtellignende formationer indeholdende ansamlinger af slim og få epidermoide celler med intracytoplasmatisk slimholdig lumina samt irregulære solide formationer af pladeepitel- og intermediære celler, enkelte steder med tendens til keratinisering og hornperledannelse. Immunfarvning viste, at tumor udsprang fra epitel, idet tumorcellerne viste positiv farvereaktion for cytokeratin. Det histologiske billede var således foreneligt med en malign epitelial spytkirteltumor af typen MEK, intermediær malignitetsgrad.

Diskussion

I nærværende artikel beskrives et patienttilfælde med en relativt hurtigt voksende hævelse i mundbund og tunge med smerter og føleforstyrrelser. Klinisk fandtes udtalt malignitetssuspicio, men initial histologisk undersøgelse kunne ikke verificere den kliniske diagnose. Supplerende immunfarvning viste imidlertid få grupper af kræftceller i biopsien, men med ukendt primærtumor. Aktuelle patienttilfælde betoner betydningen af, at den endelige diagnose stilles på baggrund af en samlet vurdering af den kliniske og histologiske undersøgelse sammenholdt med anamnesen. Finnålsbiopsi anvendes primært til udredning af hævelser i hoved-hals-regionen, og incisionsbiopsi bør undgås som følge af risikoen for spredning af en eventuel malign proces. I det aktuelle patienttilfælde var der tidligere foretaget finnålsbiopsi hos privatpraktiserende otolog uden påvisning af malign

KLINISK RELEVANS

Maligne spytkirteltumorer i mundbund og tunge er relativt sjældne og præsenterer sig ofte som en symptomløs, langsomt voksende ikke-ulcererende hævelse. Tidlig diagnostik er vigtig for prognosen, så det har stor betydning, at privatpraktiserende tandlæger har kendskab til spytkirteltumors symptomatologi. Blandt maligne spytkirteltumorer er mukoepidermoidt karcinom en af de hyppigst forekommende og findes fortrinsvis i glandula parotis. I de små intraorale spytkirtler ses tumoren hyppigst i ganen og findes sjældent i mundbund og tunge. Det mukoepidermoide karcinom kan forekomme i alle aldersgrupper, men optræder oftest i 20-70 års-alderen og se lidt hyppigere hos kvinder.

tumor, hvorfor der blev foretaget incisionsbiopsi med henblik på endelig diagnose.

Maligne tumorer i mundbund og tunge er relativt sjældne, og de kliniske differentialdiagnoser til en hævelse i mundbund og tunge med intakt slimhinde vil omfatte et bredt spektrum af neoplastiske og ikke-neoplastiske tilstande. Polymorft low grade adenokarcinom, adenocystisk karcinom og MEK er de hyppigst forekommende maligne intraorale spytkirteltumorer og klinisk vanskelige at adskille fra hinanden (1). Tumorerne præsenterer sig ofte som symptomløse, langsomt voksende ikke-ulcererende hævelser, hvor det kliniske sygdomsbillede afhænger af tumors udviklingsgrad.

Polymorft low grade adenokarcinom forekommer oftest i 50-70-års-alderen og optræder hyppigere hos kvinder (1,10). Tumoren findes overvejende i de små spytkirtler og kan optræde

overalt i mundslimhinden, men ses især i ganen (1,10). Tumoren vokser ofte infiltrativt, men metastaserer sjældent. Histologisk udviser disse tumorer forskellige vækstmønstre: solid, tubulær, kribriform og mikrocystisk, heraf dens navn polymorf.

Adenocystisk karcinom kan findes i store og små spytkirtler, hvor gane, tunge, kindslimhinde, læbe og mundbund er de hyppigste intraorale lokalisationer (1,11). Tumoren ses oftest i 50-70-års-alderen, men kan optræde i alle aldersgrupper og ses lige hyppigt hos kvinder og mænd (1,11). Adenocystisk karcinom udviser ofte ulceration svarende til hævelsen samt perineural indvækst medførende smerter og paralyse. Tumoren har et karakteristisk histologisk billede og klassificeres i tre undergrupper; 1) solid, 2) tubulær og 3) kribriform. Den kliniske præsentation af hævelsen i det aktuelle patienttilfælde er karakteristisk for en malign spytkirteltumor, og endelig klassifikation af tumor baseres på enten histologisk eller cytologisk undersøgelse.

Leiomyom er en benign tumor bestående af glat muskulatur. I mundhulen findes glat muskulatur i tunica media i blodkar, papillae vallatae i tungen og i ductus lingualis (12). Tumoren findes derfor oftest i tunge, mundbund, hårde gane og kindslimhinde, hvor den præsenterer sig som en symptomløs, langsomt voksende submukøs hævelse målende 2-3 cm, med normalt udseende slimhinde (13). Leiomyosarkom er en ekstremt sjælden malign tumor i mundhulen, der udgår fra glat muskulatur. Tumoren findes overvejende i kæbeknoglen, tunge og mundbund, hos patienter over 50 år og præsenterer sig som en fast og ikke-ulcererende hævelse (12). I det beskrevne tilfælde fandtes en 2,5 x 1,5 cm velafgrænset hård fast knude, der klinisk kunne minde om en tumor udgået fra glat muskulatur.

Rhabdomyom er en sjælden godartet tumor bestående af og udgået fra tværstribet muskulatur. Tumoren optræder oftest i 50-års-alderen og præsenterer sig som en symptomløs, velde-

Histologi - operationspræparat

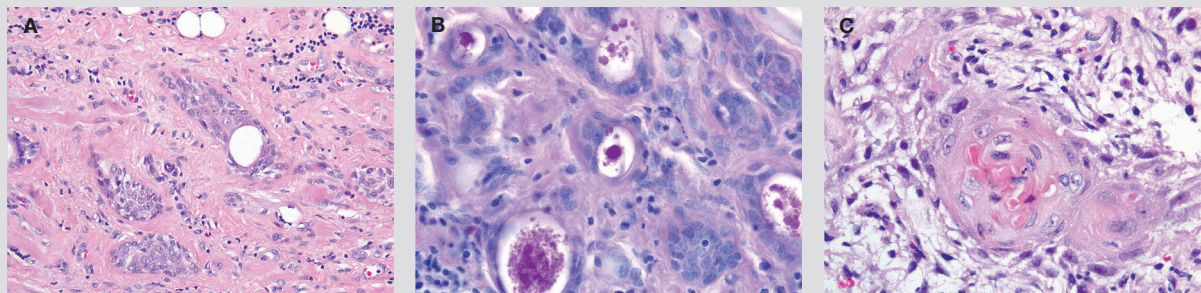


Fig. 3. Histologisk udsnit af operationspræparatet. **A:** Tumorer med overvejende epidermoide celler. HE-farvning x 200. **B:** Mindre cystiske formationer med få slimproducerende epitelceller. PADIA x 400. **C:** Planocellulær differentiering af tumorceller med hornadnelse. HE-farvning x 400.

Fig. 3. Photomicrographs of the specimen. **A:** Solid islands of epidermoid cells. HE-staining x 200. **B:** Small mucin-containing cysts with a small amount of mucus-producing cells. PADIA x 400. **C:** Squamous cell differentiation of tumour cells with keratin pearls. HE-staining x 400.

fineret submukøs knude, hyppigst i mundbund og tunge (14). Rhabdomyosarkom er en malign tumor udgået fra tværstribet muskulatur og karakteriseres ved en smertefuld, hurtigt voksende hævelse, oftest i tunge og bløde gane (15). I modsætning til maligne spytkirteltumorer medfører rhabdomyosarkom ofte destruktion af knoglen og optræder primært hos børn, hvori- mod rhabdomyom kan være vanskelig at adskille klinisk fra en spytkirteltumor i tungen. Imidlertid er rhabdomyom og rhabdomyosarkom ekstremt sjældne i mundhulen.

Mundhulemetastaser er forholdsvis sjældne og ses oftest i forbindelse med en fremskreden kræftsygdom (16). Metastaser fra primærtumor til mundhulen forekommer oftest ved kræft i lunger, nyre, lever og blærehalskirtel hos mænd, og bryst, kønsorganer, nyre og tyktarm hos kvinder (16). Mundhulemetastaser ses hyppigst i underkæbens molarregion, den fastbundne gingiva og tunge. Den kliniske præsentation afhænger af lokaliseringen. Tungemetastaser kendetegnes ved en asymptomatisk relativt langsomt voksende submukøs hævelse, dækket af normalt udseende slimhinde. I det aktuelle patienttilfælde kunne primærtumor ikke identificeres ved den initiale histologiske undersøgelse, hvorfor metastase til mundhulen ville være en oplagt differentialdiagnose. ■

Abstract (English)

Mucoepidermoid carcinoma. A survey and report of a case

Mucoepidermoid carcinoma is one of the most common malignant tumours of the salivary glands. The tumour may occur in all salivary glands, although there is a preference for the parotid gland. Mucoepidermoid carcinoma is mainly seen in middle-aged with a slight female predilection. The clinical presentation of the tumour depends greatly upon the grade of malignancy. Low-grade tumours present as a slow-growing, well-defined, and asymptomatic swelling. High-grade tumours grow rapidly and are often accompanied by pain, mucosal ulceration, and facial nerve palsy. Treatment of mucoepidermoid carcinoma is predicated by location, clinical presentation, and histopathologic grade. Wide surgical excision is the treatment for low-grade tumours, whereas surgical excision and postoperative radiation therapy may be used for high-grade malignancies. The prognosis depends on the grade and stage of the tumour. A case of a 70-year-old woman with a mucoepidermoid carcinoma in the floor of the mouth and tongue is presented.

Litteratur

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. 1st ed. Lyon: IARC Press, 2005.
2. Volkmann R. Über endotheliale geschwülste zugleich ein beitrage zu den speicheldrüsen- und gaumentumoren. Deutsche Zeitschrift für chirurgie 1895; 41: 1-180.
3. Stewart FW, Foote FW, Becker WF. Mucoepidermoid tumors of salivary glands. Ann Surg 1945; 122: 820-44.
4. Seifert G. WHO international classification of tumours. Histological typing of salivary gland tumours. 2nd ed. Berlin: Springer, 1991.
5. Reibel J, Thorup AK, Prætorius F, Torpet LA. Intraorale spytkirteltumorer. En oversigt og analyse af 148 tilfælde. Tandlægebladet 1999; 103: 762-8.
6. Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. Surgical pathology of the salivary glands. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991.
7. Triantafyllidou K, Dimitrakopoulos J, Iordanidis F, Koufogiannis D. Mucoepidermoid carcinoma of minor salivary glands: a clinical study of 16 cases and review of the literature. Oral Dis 2006; 12: 364-70.
8. Rapidis AD, Givalos N, Gakiopoulou H, Stavrianos SD, Faratzis G, Lagogiannis GA. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. Review of the literature and clinicopathological analysis of 18 patients. Oral Oncol 2007; 43: 130-6.
9. Jepsen O, Thomsen KA, Bretlau P, Pedersen CB. Øre-, næse-, hals- sygdomme, hoved- og halskirurgi. København: Munksgaard, 2002.
10. Pintor MF, Figueroa L, Martínez. Polymorphous low grade adeno- carcinoma: Review and case report. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; 12: E549-51.
11. Soares ECS, Filho FPC, Costa FWG, Vieira ACM, Alves APN. Adenoid cystic carcinoma of the tongue: case report and literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008; 13: E475-8.
12. Vilos GA, Rapidis AD, Lagogiannis GD, Apostolidis C. Leiomyosarcomas of the oral tissues: clinicopathologic analysis of 50 cases. J Oral Maxillofac Surg 2005; 63: 1461-77.
13. Buhl J, Kroghdahl A, Marker P. Vaskulært Leiomyom på tungen. Et tilfælde. Tandlægebladet 2003; 107: 1166-8.
14. Box JC, Newman CL, Anastasiades KD, Lucas GW, Lotouff OM. Adult rhabdomyoma: presentation as a cervicomedial mass (case report and review of the literature). Am Surg 1995; 61: 271-6.
15. Chigurupati R, Alfatooni A, Myall RWT, Hawkins D, Oda D. Orofacial rhabdomyosarcoma in neonates and young children: a review of literature and management of four cases. Oral Oncol 2002; 38: 508-15.
16. Hirshberg A, Shnaiderman-Shapiro A, Kaplan I, Berger R. Metastatic tumors to the oral cavity-pathogenesis and analysis of 673 cases. Oral Oncol 2008; 44: 743-52.