

Spytkirteltumorer i Fyns Amt 1984-2003

Reservelæge Kristian Skott Mortensen,
reservelæge Janni Hjortlund, reservelæge Kristine Bjørndal,
overlæge Annelise Krogdahl & overlæge Christian Godballe

Odense Universitetshospital, Øre-næse-halskirurgisk Afdeling og
Afdeling for Klinisk Patologi

Resume

Introduktion: Formålet med undersøgelsen er at belyse incidensen af spytkirteltumorer i de tre store spytkirtler i et geografisk velafgrænset område (Fyns Amt) samt at analysere demografiske data og fordeling af histologiske typer.

Materiale og metoder: Patienter med spytkirteltumorer er opsporet ved hjælp af udtræk på både patologi- og diagnosekoder i perioden 1984-2003. Søgningen resulterede i 951 patienter, hvoraf 682 (72%) opfyldte de opstillede inklusionskriterier.

Resultater: For Fyns Amt er incidensen af spytkirteltumorer i de store spytkirtler beregnet til 7,3 pr. 100.000 indbyggere pr. år svarende til 34,1 nye tilfælde om året. Materialet omfatter 372 kvinder (55%) og 310 mænd (45%) med en samlet medianalder på 56 år. Pleomorft adenom er den hyppigste benigne tumor (56%) efterfulgt af adenolymfom (29%). 90% af tumorerne var lokaliseret til gl. parotis, heraf var 93% benigne og 7% maligne. 10% fandtes i gl. submandibularis, 73% af disse var benigne og 27% maligne. I gl. sublingualis fandtes kun en neoplasi, og den var malign (100%). Analyse af materialet viser en signifikant højere forekomst af maligne tumorer hos de ældre patienter (12%) end hos de yngre (7%). Forekomsten af pleomorft adenom er signifikant større hos kvinder (66%) end hos mænd (43%). Modsat diagnosticeres der flere adenolymfomer (43%) hos mænd end hos kvinder (17%).

Konklusion: For Fyns Amt er incidensen af tumorer i de store spytkirtler 7,3 pr. 100.000 indbyggere pr. år. Dette svarer til 383 nye danske tilfælde pr. år, hvilket er en stigning i forhold til resultaterne i tidligere studier.

I litteraturen beskrives spytkirteltumorer som relativt sjældne med en incidens på ca. 300 nye danske tilfælde pr. år [1]. Det angives, at ca. 80% findes i gl. parotis, 5-10% i gl. submandibularis, 1% i gl. sublingualis, og at de resterende 10-15% udgår fra de små spytkirtler, hyppigst i ganen [2]. Incidensen af spytkirteltumorer i Danmark er senest opgjort i 1985 af *Poulsen et al* [1], som fandt en incidens på 5,7 pr. 100.000 pr. år, og *Eriksen et al* [3], der fandt en incidens på 5,8. Internationalt findes der ligeledes kun sparsom epidemiologisk litteratur på området. *Pinkston et al* [4] har i en undersøgelse fra 1989 fundet en incidens af spytkirteltumorer på 5,6 pr. 100.000 pr. år. Da de omtalte materialer kun omhandler tumorer udgået fra gl. parotis, og der i det daglige kliniske arbejde er en opfattelse af en stigning i antallet af spytkirteloperationer, har vi fundet, at der er behov for en ny opgørelse af de danske forhold.

De store spytkirtler er parrede og udgøres af gl. parotis, gl.

submandibularis og gl. sublingualis. Tumorer fra disse kirtler har en selvstændig International Classification of Diseases (ICD)-kodning, hvorfor det er relativt nemt at lave en dækkende søgning med henblik på opsporing af relevante patienter. Tumorer i de små spytkirtler, som primært er lokaliseret i mundhulens og svelgets slimhinder ICD-kodes på baggrund af det anatomiske udgangspunkt, hvorfor sufficient søgning på denne gruppe er meget vanskelig og kræver manuel gennemgang af store datamængder. På den baggrund og fordi kun en mindre del af tumorerne udgår fra de små spytkirtler, har vi valgt at koncentrere dette arbejde om de store spytkirtler.

Formålet med undersøgelsen er at belyse forekomsten af spytkirteltumorer i de store spytkirtler i et geografisk velafgrænset område, Fyns Amt, og at analysere demografiske data og fordeling af histologiske typer.

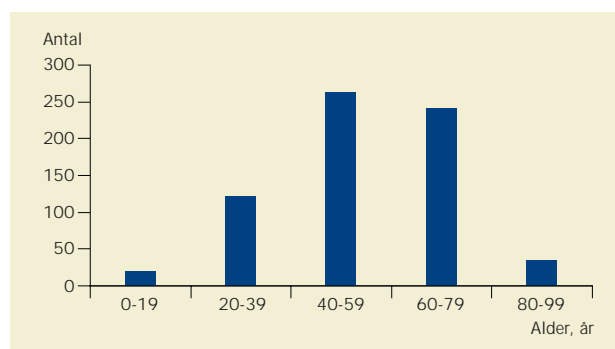
Materiale og metoder

Undersøgelsen er retrospektiv og baseret på dataindsamling fra eksisterende journalmateriale og patologibeskrivelser. Patienter med spytkirteltumorer blev opsporet ved søgning på både diagnose- og patologikoder via Edb-centralen for Fyns Amt. Det histologiske materiale er ikke blevet revideret. Inklusionskriterierne var: 1) første gang diagnosticeret i perioden fra den 1. januar 1984 til den 31. december 2003, 2) bopæjende i Fyns Amt på diagnosetidspunktet, 3) spytkirteltumor lokaliseret i en af de store spytkirtler (gl. parotis, gl. submandibularis eller gl. sublingualis), 4) cytologisk eller histologisk verificeret diagnose og 5) Tilgængeligt journalmateriale. I alt 951 patienter blev opsporet via søgningen. På baggrund af selve udskriften kunne det afgøres, at 81 patienter (9%) ikke opfyldte inklusionskriterierne. Journalmaterialet var utilgængeligt hos 57 patienter (6%). Der blev således fundet journaler på i alt 813 patienter (85%). Ved gennemgang af dette materiale viste det sig, at yderligere 131 patienter (14%) ikke opfyldte inklusionskriterierne. Det samlede frafald i forhold til den initiale udskrift var således 269 patienter (28%). **Tablet 1** viser årsagerne til manglende inklusion.

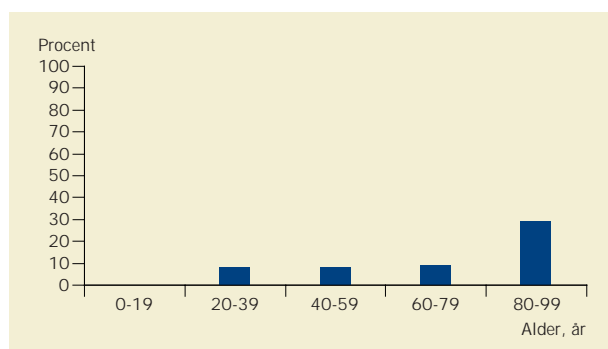
Tablet 1. Fordeling af årsager til eksklusion hos 269 patienter opsporet ved søgning på diagnosekoder for tumor i de store spytkirtler (gl. parotis, gl. submandibularis og gl. sublingualis).

Årsag til eksklusion	Antal	Procent
Utilgængeligt patientmateriale	57	21,2
Ikke neoplasi	67	24,9
Neoplasi ikke lokaliseret i spytkirtler	21	7,8
Metastase	15	5,6
Recidiv af tidligere cancer	40	14,9
Ingen konklusiv cyto- eller histologi	27	10,0
Bopæl uden for Fyns Amt på diagnosetidspunktet	24	8,9
Diagnose uden for tidsrammen	18	6,7
I alt	269	100,0

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL



Figur 1. Histologisk eller cytologisk verificeret tumor lokaliseret til gl. parotis, gl. submandibularis eller gl. sublingualis fordelt på aldersgrupper (n = 682).



Figur 2. Relativ forekomst af spytkteltumor i forhold til aldersgrupper blandt 682 patienter med tumorer i de store spytktitler.

En række relevante variable blev defineret, hvorefter de tilsvarende data blev indtastet i en database og i analyseprogrammet Medlog, som blev brugt til den statistiske bearbejdning. Befolkningsrelaterede data til beregning af incidens blev hentet på hjemmesiden for Danmarks Statistik [5].

Til analyse af kategoriske data for to grupper blev der anvendt χ^2 -test med korrektion. Analyse af kontinuerte data imellem to grupper blev foretaget med Wilcoxon rank sum-test. I alle analyser var p-værdien tosidet, og såfremt den var under 5% ($p < 0,05$), blev den betragtet som værende statistisk signifikant.

Resultater

Analysegruppen udgjorde 682 patienter med spytkteltumorer. For den aktuelle periode var det gennemsnitlige årlige befolkningsgrundlag på 464.713 indbyggere. Incidensen estimeredes på denne baggrund til 7,3 pr. 100.000 indbyggere pr. år. Udregnes incidensen specifikt for de enkelte kirtler, finder man 6,6, 0,7 og 0,01 pr. 100.000 indbyggere pr. år for hhv. gl. parotis, gl. submandibularis og gl. sublingualis.

Materialet består af 372 kvinder (55%) med en medianalder på 55 år (spredning: 9-92 år) og 310 mænd (45%) med en medianalder på 57 år (spredning: 9-88 år). Det samlede materiales medianalder er 56 år med en spredning på 9-92 år – hvorfor patienter under 56 år defineres som yngre og patienter på 56 år eller mere som ældre.

Den aldersmæssige fordeling af patienterne med spytkteltumorer er tilnærmelsesvis pyramideformet med størst forekomst i aldersgruppen 40-59 år (Figur 1). I alt 344 patienter (50%) var yngre end den mediane alder på 56 år, og 338 (50%) var ældre. Forekomsten af cancer blandt de ældre (12,1% - 41 tilfælde) var signifikant større end blandt de yngre (7,0% - 24 tilfælde). Gruppen af patienter på 40-59 år havde størstedelen af de diagnosticerede cancere. Dette er foreneligt med det forhold, at den største forekomst af neoplasier i det hele taget ligger i netop denne aldersgruppe, som det fremgår af Figur 1. Ser man imidlertid på den relative forekomst af spytkteltumor er denne størst i aldersgruppen 80-99 år (Figur 2), og ved sammenligning af denne aldersgruppe med

de øvrige patienter i analysegruppen findes forskellen at være signifikant ($p < 0,0005$).

Analyse af de histologiske data viste en signifikant større forekomst af pleomorft adenom hos kvinder (66%) end hos mænd (43%), mens adenolymfom forekom signifikant hyppigere hos mænd (43%) end hos kvinder (17%). Ydermere var acinic-celle-karcinom signifikant hyppigere hos kvinder (3,5%) end hos mænd (0,6%), hvorimod der blandt mændene fandtes signifikant flere adenokarcinomer (3,2% versus 0,8%). Ved isoleret analyse af patienter med maligne tumorer (n = 65) blev der påvist de samme signifikante forskelle. 36% af kvinderne havde acinic-celle-karcinom mod 7% af mændene. Fordelingen af adenokarcinomer var 34% hos mænd og 8% hos kvinder. Fordelingen af de histologiske undertyper i forhold til den involverede spytkteltumor fremgår af Tabel 2.

Diskussion

Incidensen af tumorer i de store spytktitler i Fyns Amt er i dette studie 7,3 pr. 100.000 indbyggere pr. år. Ifølge Danmarks Statistik er Fyns Amt repræsentativt for hele Danmark i forholdet 1:11 (9%), idet det gennemsnitlige indbyggertal fra 1984 og 2003 er benyttet. Herved vil incidensen af neoplasier i gl. salivariae majores for hele Danmark være 383 nye tilfælde pr. år. I et tidligere studie fra Fyns Amt fra perioden 1978-1982 [1] fandt man en incidens for tumorer i gl. parotis på 5,8 pr. 100.000 indbyggere, hvilket stemmer overens med resultaterne i et studie fra Nordjyllands Amt [3]. Til sammenligning fandt vi, at incidensen for gl. parotis var 6,6 pr. 100.000 indbyggere. Incidensen er højere end i de tidligere studier, selv om der i vores materiale ikke indgår patienter med inkonklusive præparatbeskrivelser og patienter med utilgængeligt journalmateriale. Forskellen kan være udtryk for en reel stigning i incidens, men en mere grundig opsporingsproces og de med tiden bedre registreringsmuligheder kan være andre årsager. Yderligere kan nye histopatologiske metoder være medvirkende til større diagnostisk sikkerhed, som kan betyde eksklusion af færre patienter på baggrund af usikker histologisk diagnose end i ældre undersøgelser. Forklaringerne understøttes til dels af Christensen *et al's* studie fra Københavns

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Amt fra 1995 [6], hvori der blev fundet en incidens på 6,8 benigne neoplasier pr. 100.000 indbyggere pr. år i gl. parotis – altså på niveau med vores (6,6 pr. 100.000 pr. år), dog indeholdende både maligne og benigne tumorer.

Medianalder for kvinder og mænd var på hhv. 55 år og 57 år og for det samlede materiale 56 år. Medianalderen er forskellig for de benigne og de maligne tumorer. Medianalderen for patienter med en benign tumor var således signifikant lavere (55 år) end for patienter med en malign tumor (60 år). En tendens, der også tidligere er påvist [7]. Den relative forekomst af maligne tumorer blev i dette studie fundet at være stigende med alderen. Det kunne være fristende at relatere dette til en generel stigning i andelen af ældre i vores befolkning. Imidlertid viser analysen i dette studie blot en relativ fordeling af de maligne tumorer inden for gruppen af patienter med neoplasier i de store spytkirtler, og vi kan derfor ikke belyse dette aspekt. Den mest sandsynlige forklaring på en relativt øget forekomst af spytkirtelcancer med alderen er formentlig af biologisk karakter.

Pleomorft adenom er den hyppigste tumor (55%), efterfulgt af adenolyfom (29%), en fordeling der ses i både Danmark og i enkelte andre lande [1, 3, 4, 6, 8]. Således er incidensen for pleomorft adenom overensstemmende med, hvad der er fundet i anden international litteratur omfattende alle spytkirtler (45-66%) [7, 9-11]. Tendensen i disse studier er dog væsentlig anderledes for adenolyfom, idet bare 6,5-8,5% af alle neoplasier er af denne type. Hvorvidt den diskrepans er ætiologisk betinget (geografi, rygning og race) er uvis.

De hyppigste maligne tumorer i dette studie er adenoidcystiske karcinomer efterfulgt af *acinic*-celle-karcinom og adenokarcinom. I andre undersøgelser har man fundet en

anden fordeling for tumorer i de store spytkirtler [4, 12], idet mukoepidermoidt karcinom her er den hyppigste histologiske type efterfulgt af adenokarcinom og adenoid cystisk karcinom. Ser man på de danske undersøgelser, hvor kun tumorer i gl. parotis er registreret [1, 3, 13], er *acinic*-celle-karcinom hyppigst, hvilket ikke er overraskende, eftersom *acinic*-celle-karcinom er en tumor, der helt overvejende findes i gl. parotis. Næsthypigst er adenoid cystisk karcinom og adenokarcinom. I et større materiale af maligne spytkirteltumorer fra Østdanmark, hvor både store og små spytkirtler er inkluderet, er adenoid cystisk karcinom hyppigst efterfulgt af lige mange mukoepidermiodt karcinomer og karcinom i pleomorft adenom, mens adenokarcinom og *acinic*-celle-karcinom indtager henholdsvis fjerde- og femtepladsen [14]. Hyppigheden af de enkelte tumortyper afhænger således af det enkelte materiales sammensætning. Spytkirtelcancer er sjældent forekommende, og for at kunne udtale sig sikkert om fordeling af histologiske undertyper er det nødvendigt at have store patientmaterialer. En arbejdsgruppe under Dansk Hoved-Hals Cancergruppe (DAHANCA) arbejder for øjeblikket med etableringen af en national database for området.

Lokalisationen af tumorer i denne undersøgelse er i fuld overensstemmelse med resultaterne i det meste af den tilgængelige litteratur. Den relative fordeling af maligne tumorer i forhold til den involverede kirtel findes også at være i god overensstemmelse med de allerede publicerede arbejder. Kun en enkelt tumor blev fundet i gl. sublingualis. Den var malign og gav derfor en relativ frekvens på 100%. Resultatet er i denne sammenhæng statistisk værdiløst og viser alene, at tumorer med udgangspunkt i gl. sublingualis er yderst sjældne. I gl. submandibularis findes der overordnet samme fordeling

Tabel 2. Fordeling af histologiske typer i forhold til lokalisering hos 682 patienter med spytkirteltumorer diagnosticeret i Fyns Amt i perioden fra den 1. januar 1984 til den 31. december 2003.

Histologiske typer	Gl. parotis		Gl. submandibularis		Gl. sublingualis		I alt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Benigne tumorer								
Pleomorft adenom	339	55,2	41	61,2	0	0,0	380	55,7
Adenolyfom	195	31,8	2	3,0	0	0,0	197	28,9
Onkocytom	12	2,0	3	4,5	0	0,0	15	2,2
Andre adenomer	18	2,9	3	4,5	0	0,0	21	3,1
Andre benigne tumorer	4	1,3	0	0,0	0	0,0	4	0,6
I alt	568	93,2	49	73,2	0	0,0	617	90,5
Maligne tumorer								
<i>Acinic</i> -celle-karcinom	15	2,4	0	0,0	0	0,0	15	2,2
Mukoepidermoidt karcinom	8	1,3	2	3,0	1	100,0	11	1,6
Adenoidcystisk karcinom	7	1,1	9	13,4	0	0,0	16	2,3
Adenokarcinom	8	1,3	5	7,5	0	0,0	13	1,9
Onkocytært karcinom	1	0,2	0	0,0	0	0,0	1	0,1
Planocellulært karcinom	3	0,5	0	0,0	0	0,0	3	0,4
Karcinom i pleomorft adenom	3	0,5	0	0,0	0	0,0	3	0,4
Udifferenteret karcinom	1	0,2	0	0,0	0	0,0	1	0,1
Andre karcinomer	0	0,0	2	3,0	0	0,0	2	0,3
I alt	46	7,5	18	26,9	1	100,0	65	9,3
Alle typer i alt (% af alle)	614	90,0	67	9,8	1	0,1	682	100,0

som tidligere vist, men med en let overvægt af benigne tumorer i forhold til i litteraturen, fraset et enkelt studie af *Pinkston et al* [4]. Det samme gør sig gældende for gl. parotis blot endnu mere udtalt med en andel af benigne tumorer på 93%, hvilket er større end tidligere påvist (68-88%). En mulig forklaring kunne være eksklusion af flere maligne end benigne læsioner blandt de patienter, for hvem journalmaterialet ikke var tilgængeligt. Imidlertid har vi ingen grund til at formode dette, da der specielt for de maligne lidelser er tradition for omhyggelig og langvarig opbevaring af patientens papirer. Da journalmaterialet netop ikke var tilgængeligt, har vi ikke haft mulighed for at lave en egentlig frafaldsanalyse. Mere plausibelt er, at vore resultater kunne være udtryk for, at vi har været i stand til at opspore flere af de benigne tumorer, som man i andre studier [4, 15] beskriver som vanskelige at indsamle. En anden årsag til de observerede forskelle kan være, at vores undersøgelse er baseret på et veldefineret geografisk område og derfor ikke lider af den selektion, som er vanskelig at undgå ved enkeltcenterstudier [2, 8, 9]. Dette understøttes af den lighed, der er imellem vore resultater og resultaterne i studiet af *Pinkston et al* [4], der har samme vilkår for patientselektion.

Angående den histologiske fordeling i de respektive kirtler skal det nævnes, at alle materialets *acinic*-celle-karcinomer blev fundet i gl. parotis, hvilket er i tråd med resultaterne i litteraturen [16]. I tidligere arbejder har man påvist, at adenoid cystisk karcinom er den hyppigste karcinomtype i gl. submandibularis [2, 9, 17, 18], hvilket bekræftes.

Den histologiske fordeling af tumorerne i materialet viser også, at pleomorft adenom forekommer hyppigere hos kvinder end hos mænd, og at det omvendte gør sig gældende for adenolyfom (Warthins tumor). Disse resultater er i overensstemmelse med resultaterne i tidligere studier [3, 4, 6, 7, 11, 15]. *Acinic*-celle-karcinom er signifikant hyppigere hos kvinder end hos mænd, hvilket også er vist af *Eveson et al* [17]. Anderledes forholder det sig med adenokarcinom, hvor der er en overrepræsentation hos mænd – et forhold der også tidligere er påvist [8, 12, 17]. De kønsrelaterede forskelle i den histologiske fordeling ser ud til at være konsistente, og de fynske forhold er som vist ovenfor i god overensstemmelse med, hvad der er fundet i tidligere undersøgelser. Årsagen til de observerede forskelle kendes ikke, men de er formentlig biologisk betinget.

Data er indsamlet retrospektivt på baggrund af de i Fyns Amt registrerede diagnose- og patologikoder. Der kan forekomme patienter, der havde spytkirteltumorer og ikke var blevet opereret og ikke havde fået registreret en histologisk eller cytologisk diagnose. Da der samtidig var et frafald blandt andet på grund af ikketilgængeligt journalmateriale, må de fremsatte incidensestimater betragtes som minimumstal.

Histologisk klassifikation af spytkirtelcancer er ofte vanskelig og kræver stor erfaring. I et tidligere dansk studie [13] af parotiscancer har man da også påvist, at revision kan medføre

en forskydning i den relative fordeling imellem histologiske undergrupper. Adskillelsen af benigne tumorer betragtes generelt som værende noget lettere. I dette studie er der ikke foretaget revision af de histologiske-cytologiske præparater, hvilket ville have været en styrkelse af undersøgelsen, specielt hvad angår de maligne tumorer.

Konklusion

Incidensen af tumorer i de store spytkirtler er for Fyns Amt 7,3 pr. 100.000 indbyggere pr. år. Dette svarer til 383 nye danske tilfælde pr. år, hvilket er en stigning i forhold til, hvad der er fundet i tidligere studier. Den histologiske fordeling blev opdateret og blev i det væsentligste fundet at være sammenlignelig med resultaterne i både national og international litteratur på området.

Korrespondance: *Christian Godballe*, Øre-næse-halskirurgisk Afdeling F, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.
E-mail: christian.godballe@ouh.regionsyddanmark.dk

Antaget: 21. juni 2007
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse: Overlæge *Poul Vase* takkes for sin store indsats i forbindelse med vejledning og identifikation af data.

Litteratur

1. Poulsen P, Jørgensen K, Grøntved A. Neoplasier i glandula parotis. Incidens, histologisk fordeling, behandlingsresultat. *Ugeskr Læger* 1985;147:2815-7.
2. Eneroth CM. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. *Cancer* 1971;27:1415-8.
3. Eriksen HE, Greisen O, Hjorth L. Tumorer i glandula parotis. *Ugeskr Læger* 1985;147:2820-4.
4. Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:834-40.
5. www.statistikbanken.dk/statbank5a/default.asp?w=1280 /april 2007.
6. Christensen NR, Charabi S, Sørensen WT et al. Benigne neoplasier i glandula parotis i Københavns Amt 1986-1995. *Ugeskr Læger* 1998;160:6066-9.
7. Ito FA, Ito K, Vargas PA et al. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:533-6.
8. Martin VT, Salmaso R, Onnis GL. Tumors of salivary glands. *Appl Pathol* 1989;7:154-60.
9. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg* 1986;8:177-84.
10. Gunhan O, Celasun B, Ruacan S. Primary salivary gland tumors. *J Nihon Univ Sch Dent* 1989;31:443-50.
11. Nagler RM, Laufer D. Tumors of the major and minor salivary glands: review of 25 years of experience. *Anticancer Res* 1997;17:701-7.
12. Spitz MR, Batsakis JG. Major salivary gland carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1984;110:45-9.
13. Godballe C, Schultz JH, Krogdahl A et al. Parotid carcinoma: impact of clinical factors on prognosis in a histologically revised series. *Laryngoscope* 2003;113:1411-7.
14. Therkildsen MH, Christensen M, Andersen LJ et al. Salivary gland carcinomas – prognostic factors. *Acta Oncol* 1998;37:701-13.
15. Chung YF, Khoo ML, Heng MK et al. Epidemiology of Warthin's tumour of the parotid gland in an Asian population. *Br J Surg* 1999;86:661-4.
16. Seifert G, Brocheriou C, Cardesa A et al. WHO International Histological Classification of Tumours. *Pathol Res Pract* 1990;186:555-81.
17. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. *J Pathol* 1985;146:51-8.
18. Ostman J, Anneroth G, Gustafsson H et al. Malignant salivary gland tumours in Sweden 1960-1989 – an epidemiological study. *Oral Oncol* 1997;33:169-76.