Prognostički čimbenici primarnih tumora submandibularne žlijezde

Mamić, Matija

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:921838

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







1. **Uvod**

Tumori žlijezda slinovnica su rijetki tumori i uključuju oko 3% svih tumora glave i vrata.[1-3] Najčešće se pojavljuju u parotidnoj žlijezdi, dok se u submandibularnoj žlijezdi tumori pojavljuju daleko rjeđe, gotovo deset puta rjeđe nego u parotidnoj žlijezdi.[1,5] Postoji velika varijabilnost u pojavi benignih i malignih histoloških podtipova. Benigni tumori pojavljuju se učestalije (oko 60%).[2,6] Dok je za benigne tumore submandibularne žlijezde terapija izbora ekstirpacija žlijezde s tumorom, kod malignih tumora uz ekstirpaciju, terapija obuhvaća i disekciju vrata.[7-10] Obzirom na rijetku pojavnost ovih tumora, kao i njihovu široku histološku varijabilnost, studije ovih tumora često su limitirane brojem slučajeva.[3,6] Ovaj rad je retrospektivni i prikazuje dvadeset osmogodišnje iskustvo u liječenju tumora submandibularne žlijezde u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta, Kliničke bolnice Dubrava.

2. **Materijali i metode**

Povijesti bolesti bolesnika kirurški liječenih zbog tumora submandibularne žlijezde u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta, KB Dubrava obrađeni su retrospektivno. U vremenskom razdoblju od 1. siječnja 1985. do 31. prosinca 2013., bilo je obrađeno ukupno 916 bolesnika oboljelih od primarnih tumora žlijezda slinovnica. Među njima, 60 bolesnika sa primarnim tumorom SMŽ bilo je podvrgnuto primarno kirurškom liječenju i oni su uključeni u ovo istraživanje.

Isključujući kriteriji za studiju bili su sljedeći: bolesnici koji nisu bili podvrgnuti kirurškom liječenju kao prvoj terapijskoj proceduri, tumori žlijezda slinovnica koji nisu vezani isključivo samo za SMŽ, te rekurentni i metastatski tumori SMŽ. Kirurški zahvati koji su se koristili kao metode liječenja bili su ekstirpacija žlijezde, odnsono ekstirpacija žlijezde zajedno sa disekcijom vrata. Nominalni podaci prikazani su kao relativne i apsolutne frekvencije. Preživljenje bolesnika mjereno je od vremena kirurškog zahvata do zadnjeg trenutka praćenja, te je prikazano korištenjem Kaplan-Meierove krivulje. Za identifikaciju prognostičkih čimbenika koji bi mogli imati utjecaj na preživljenje korišten je log-rank test. Njime je ispitana univarijantna povezanost između preživljenja i slijedećih varijabli: dob, spol, histološki podtip tumora, veličina tumora, širenje tumora na mandibulu, resekcija mandibule, tip disekcije vrata (elektivna ili kurativna), perineuralna invazija, perivaskularna invazija, histološki pozitivni limfni čvorovi u određenim regijama vrata i postoperativna adjuvantna radioterapija.

Sve statističke analize bile su izvšene pomoću MedCalc softwarea. Vjerojatnosti manje od 0.05 su bile prihvaćene kao statistički značajne.

3. **Rezultati**

Tijekom dvadeset osmogodišnjeg perioda bilo je kirurški liječeno ukupno 916 bolesnika oboljelih od primarnih tumora žlijezda slinovnica, među kojima je šezdeset bolesnika sa primarnim tumorom submandibularne žlijezde. Od toga je trideset jedan (51,7%) bolesnik imao benigni tumor, uključujući jedanaest muških (35,5%) i dvadeset ženskih (64,5%) pacijenata, pa je omjer muškaraca naspram žena bio gotovo 1:2. Prosječna dob pacijenta sa benignim tumorom bila je 43 godine (Slika 1).

Među svim pacijentima sa benignim tumorom SMŽ, 73% bilo je u dobi od 20 do 51 godinu. Prosječna dob za žene bila je 42 godine (90% žena u dobi između 34 i 50 godina), dok je prosjek za muškarce bio 46 godina (90% muškarca u dobi između 32 i 60 godina). Obzirom na učestalost pojavljivanja pojedinih histoloških podtipova benignih tumora, pleomorfni adenom bio je najučestaliji (93,6%), a znatno rjeđe su bili prisutni monomorfni adenom (3,2%) i invertirani papilom (3,2%).

Dvadeset devet tumora bilo je maligno (48,3%): 18 muških pacijenata (62,1%) i 11 ženskih (37,9%). Omjer muškaraca naspram žena bio je gotovo 2:1. Prosječna životna dob kod malignih tumora bila je 60 godina (Slika 1). Prosječna dob za žene bila je 65 godina (90% žena u dobi između 57 i 73 godina), dok je prosjek za muškarce bio 59 godina (90% muškaraca u dobi između 50 i 64 godina).

Obzirom na učestalost pojavljivanja histoloških podtipova malignih tumora, najčešći je bio adenoidni cistični karcinom (34.5%), a slijedili su ga mukoepidermoidni karcinom (24,1%) i karcinom ex-pleomorfni adenom (17,2%). Preostali tumori (24,1%) uključivali su adenokarcinom, planocelularni karcinom i limfoepitelijalni karcinom. Temeljeno na spolu, prevalencije adenoidnog cističnog karcinoma i karcinoma ex-pleomorfnog adenoma bile su jednake za oba spola. Za razliku od njih, mukoepidermoidni karcinom i planocelularni karcinom pokazali su veću prevalenciju kod muškaraca.

Dvadeset troje pacijenata (79,3%) koji su oboljeli od malignog tumora bilo je podvrgnuto elektivnoj disekciji vrata, a šest pacijenata (20,7%) bilo je podvrgnuto kurativnoj disekciji. Definitivnom patohistološkom obradom utvrđeno je da su kod dvadeset dvije disekcije

(75,9%) regionalni limfni čvorovi bili negativni, za razliku od sedam disekcija (24,1%) koje su bile pozitivne. Klinički nalaz jedne disekcije bio je lažno negativan.

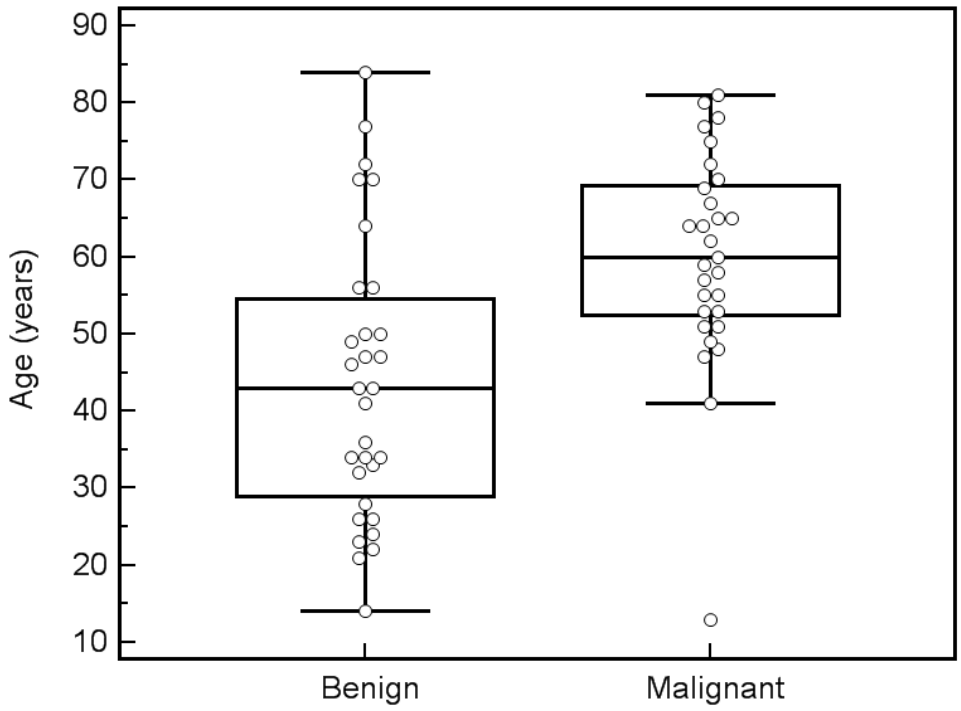
Nalazi histoloških podtipova tumora koji su se prezentirali sa najviše pozitivnih limfnih čvorova u disektatima vrata bili su MEPC (100% uzoraka prezentiralo sa sa pozitivnim LČ u regiji II, 66% uzoraka imalo je pozitivne LČ u regijama I i III) i PCC (100% uzoraka sa pozitivnim LČ u regiji III). Osamdeset osam posto svih malignih tumora imalo je pozitivne LČ u barem jednoj od regija vrata I, II i III (Tablica 1).

Perineuralna invazija je potvrđena kod ACC, MEPC i PCC (Tablica 2).

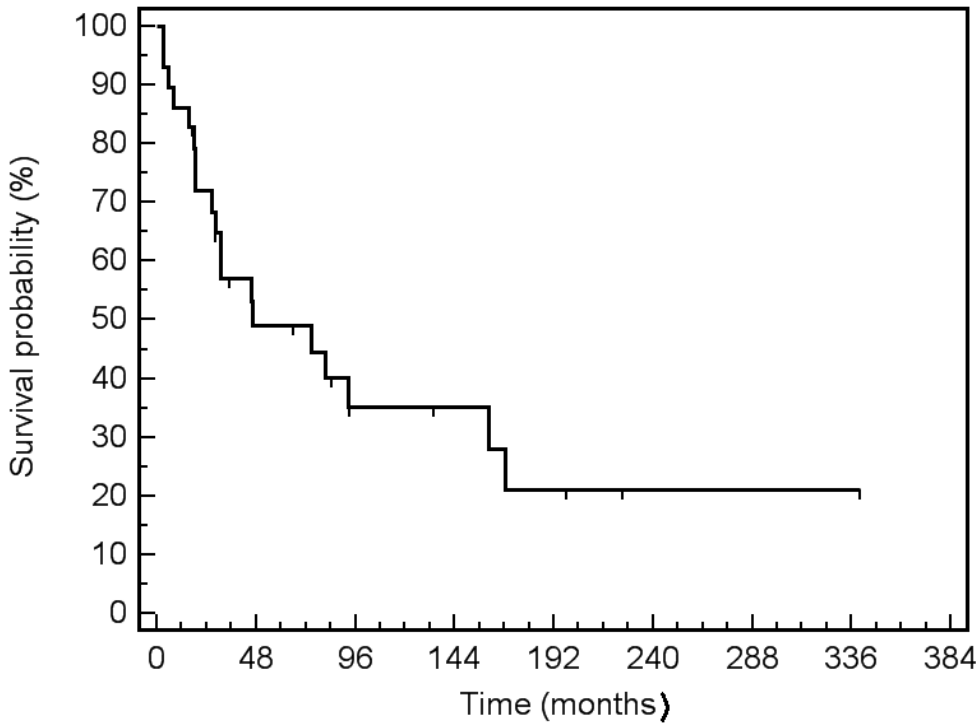
Pedeset posto ACC stadija 1 i 2 imalo je dokazanu PNI, dok su se stadiji 3 i 4 prezentirali sa 100% PNI. Tumori MEPC stadija 1 i 2 nisu se prezentirali PNI, za razliku od 66% tumora stadija 3, koji se jesu prezentirali. Suprotno CEAP kod kojih se nije bilježila PNI, svi PCC pokazali su PNI (Tablica 2).

Pacijenti sa malignim tumorom submandibularne žlijezde bili su praćeni od 3 mjeseca do 28 godina, u prosjeku 46 mjeseci (medijan), a petogodišnje preživljenje iznosilo je 49.1±9.7% (Slika 2).

Log-rank test korišten da usporedi proporcije preživljenja, otkrio je u postoperativnoj radioterapiji jedinu signifikantnu razliku, nakon statističke obrade svih ispitivanih varijabli (Tablica 3).



Slika 1. Prosječna dob pacijenta oboljelih od primarnih tumora submandibularne žlijezde



Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja za pacijenate oboljele od malignih tumora submandibularne žlijezde

Tablica 1. Zahvaćene regije vrata kod sedam tumora sa regionalnim metastazama

Regije vrata	Ukupni broj regionalnih metastaza
I	5 (29.4)
II	5 (29.4)
III	5 (29.4)
IV	1 (5.9)
V	1 (5.9)
UKUPNO metastaza	17

Tablica 2. Perineuralna invazija povezana sa histološkim podtipom tumora

Podtip tumora	PNI	bez PNI	UKUPNO
ACC	7	3	10
MEPC	2	5	7
CEAP	1	4	5
PCC	3	0	3

Tablica 3. Prognostički čimbenici i preživljenje

Prognostički čimbenici	broj	Preživljenje (mjeseci)	P
PNI			
- ne	16	54.2 ± 12.8	0.448
- da	13	40.4 ± 14.9	
PVI			
- ne	20	48.2 ± 11.4	0.787
- da	9	53.3 ± 17.3	
Histološki nalaz LČ			
- neg.	22	41.01 ± 11.2	0.231
- poz.	7	71.4 ± 7.1	
Zahvaćanje mandibule tumorom			
- neg.	21	58.3 ± 11.4	0.225
- poz.	8	25.0 ± 15.3	
Tip disekcije vrata			
- elektivna	23	43.5 ± 11.0	0.648
- kurativna	6	66.7 ± 19.2	
Adjuvantna RT			
- ne	9	26.7 ± 15.9	0.043
- da	20	58.7 ± 11.3	
Podtip tumora			
- ACC	10	49.2 ± 18.8	
- MEPC	7	42.9 ± 18.7	0.829
- CEAP	5	20.0 ± 17.9	
- ostali	7	71.1 ± 17.1	

4. **Rasprava**

Primarni tumori submandibularne žlijezde su vrlo rijetke neoplazme.[1-3] Prema rezultatima ovog istraživanja, tumori submandibularne žlijezde čine oko 7% svih tumora žlijezda slinovnica i u usporedbi sa tumorima parotidne žlijezde (najčešći tumori slinovnica), deset su puta rjeđi, što se slaže sa navodima recentne literature.[4-6] Pojavnost benignih i malignih tipova je podjednaka, iako većina autora navodi dominantnost benignih tipova.[1,6] Kod benignih tipova primarnih tumora submandibularne žlijezde, omjer muškaraca naspram žena iznosi oko 1:2, dok je omjer muškaraca naspram žena kod malignih tumora obrnute proporcije, oko 2:1. Ovakve podatke potvrđuje i literatura uz dodatak da omjer vezan za spol kod malignih tipova korelira sa boljim preživljenjem kod žena i mlađih pacijenata.[6,11,12] Prosječna dob pojavljivanja benignih tumora je 43 godine, dok je prosječna dob kod pojavljivanja malignih tumora 60 godina. Takvi podaci ne pokazuju veću razliku sa navodima drugih autora.[2,4,6,12] Neki autori navode kako se primarni tumori submandibularne žlijezde pojavljuju u kasnijoj životnoj dobi nego tumori u preostalim velikim žlijezdama slinovnicama.[2,5]

Ovaj rad pokazuje da je najčešći podtip benignih tumora pleomorfni adenom, što je u skladu sa literaturnim navodima.[5,13] Pleomorfni adenom čini više od 90% svih benignih podtipova tumora submandibularne žlijezde. Kod malignih podtipova najčešći je adenoidni cistični karcinom. Skupa sa mukoepidermiodnim karcinomom i karcinomom ex-pleomorfnim adenomom čini više od 75% svih malignih podtipova tumora. Učestalost pojedinih podtipova malignih tumora također se slaže sa navodima literature.[2,5,12]

Rezultati ovog rada pokazuju da perineuralna invazija ovisi o histološkom podtipu i stadiju tumora (Tablica 2), ali nije utvrđena signifikantna korelacija sa boljim preživljenjem ovisno o PNI (Tablica 3). Usprkos tome, nekoliko studija navodi da PNI i viši stadij tumora, kao najvažniji prognostički čimbenici, utječu negativno na preživljenje.[6,18] U ovome radu 70% svih adenoidnih cističnih karcinoma pokazuje PNI, dok se 100% tumora planocelularnog karcinoma prikazuje sa PNI.

Rezultati ovog rada pokazuju da pacijenti sa malignim primarnim tumorima submandibularne žlijezde imaju petogodišnje preživljenje 49.1±9.7%. Iako je izvršeno 79,3% elektivnih disekcija vrata, rezultati petogodišnjeg preživljenja nisu u korelaciji sa učinjenim DV. S druge pak strane, relativno je mali uzorak malignih tumora SMŽ pa su i podaci limitiranih

statističkih vrijednosti. Jednaki se problemi navode i u literaturi.[20] Dodatno, u prilog lošem preživljenju kod malignih tumora SMŽ ide i relativno kasno javljanje pacijenata liječniku, vezano uz kasniju kliničku prezentaciju simptoma, za razliku od tumora parotidne žlijezde, čiji su simptomi lakše vidljiviji zbog anatomske ekspozicije žlijezde, a samim time i bržeg javljanja liječniku na pregled. Iz tog razloga, obrada tumora SMŽ započinje obično u višem stadiju bolesti i posljedično utječe na lošije preživljenje. Unatoč navedenom, neki autori navode petogodišnje preživljenje od 90% za pacijente oboljele od adenoidnog cističnog karcinoma i 79% za pacijente oboljele od mukoepidermoidnog karcinoma, ali sa lokalizacijom navedenih tumora u svim velikim žlijezdama slinovnicama, a ne isključivo u submandibularnoj žlijezdi.[12,16,19]

Pojedini autori su analizirali različite varijable u želji da identificiraju signifikantne prognostičke čimbenike preživljenja, ali rezultati su i dalje dvojbeni.[12,16,17] Ovaj rad definira stariju životnu dob (>65 godina) kao prognostički čimbenik lošeg preživljenja, što se uklapa u navode pojedinih autora.[11,16,25]

Postoje različiti literaturni navodi o ulozi adjuvantne postoperativne radioterapije kao čimbeniku koji utječe na bolji ishod oboljelih od primarnih tumora submandibularne žlijezde. Za pacijente uključene u ovo istraživanje, koji su bili izloženi postoperativnoj RT, indikacije su bile histološki podtip tumora (ACC, MEPC i PCC), histološki potvrđeni pozitivni LČ i PNI. Ovaj rad pokazuje da postoperativna RT omogućuje bolju lokalnu kontrolu tumora i poboljšava stopu preživljenja (p=0.043, Tablica 3). Ovaj rezultat je u suglasnosti sa navodima iz literature.[3,17,18,21] Kao dodatak, jedna studija navodi kako je nakon provedene postoperativne RT veća mogućnost da pacijent oboli od metastaza primarnog tumora nego od lokalnog recidiva.[22] Usprkos svemu navedenom, određeni broj studija nije uspio dokazati benefit postoperativne RT kao čimbenika koji pozitivno utječe na ishod liječenja.[23,24]

Uzimajući u obzir 24% pozitivnih disekcija vrata i samo jednu lažno negativnu, smatramo da maligni tumori submandibularne žlijezde ne zahtjevaju elektivnu DV. S druge pak strane, ekstirpacija SMŽ bi trebala uključivati i selektivnu DV regije I, zato jer ona značajno ne produžuje trajanje zahvata, ne povećava komorbiditet vezan uz operaciju, ne uzrokoje veći funkcionalni i estetski defekt, a u onkološkom smislu predstavlja „dodatni rub“ za maligne tumore SMŽ. Prema rezultatima ovog istraživanja, čak i slučajevima PCC i MEPC, zbog njihove visoke učestalosti metastaziranja, elektivna DV nije indicirana. Iz razloga koji su već navedeni, u slučaju razmatranja eventualnog opsega disekcije vrata, u slučaju elektivnog

zahvata, optimalni zahvat bi bio SDV regije I, dok bi se u slučaju kurativnog zahvata, opseg optimalnog kirurškog zahvata kretao od SDV regija I-III do modificirane radikalne DV, ovisno o distribuciji klinički pozitivnih regionalnih metastaza dokazanih MSCT-om. Kirurško liječenje recidiva primarnog tumora ili kasnijih metastaza kirurški je zahtjevnije, utječe na slabiji ishod liječenja, i nije predmet ovog istraživanja. Zbog poteškoća u sigurnom predviđanju limfogenih metastaza i visoke učestalosti pojavljivanja pozitivnih LČ na postoperacijskim kontrolnim pregledima, neki autori snažno zagovaraju elektivnu DV za sve pacijente oboljele od karcinoma žlijezda slinovnica.[3,7] Obzirom na iznesene rezultate ovog istraživanja, smatramo da je u kliničkim nalazima bez pozitivnog LČ, ekstirpacija submandibularne žlijezde uz SDV regije I najbolji izbor, a ekstenzivnija DV bi ostala rezervirana samo kao kurativna metoda. S druge strane, recentna istraživanja pokazuju da molekularni biljezi (EGFR, HER2, PTEN, MET) određeni FISH-om, kroz njihovu povezanost sa nalazom pozitivnih LČ kod oboljelih, također mogu biti indikacija za elektivni zahvat na vratu.[25] Nova istraživanja o potencijalnim molekularnim biljezima su potrebna i vjerojatno će pojasniti za sada nepoznate mehanizme metastaziranja.

Terapijski pristup benignim tumorima submandibularne žlijezde temelji se na ekstirpaciji žlijezde, a zahvat se provodi ekstraoralnim pristupom. Opsežniji kirurški zahvat od navedenog nije indiciran i u tome se slaže velika većina autora. [14,15]

Ovaj rad je ograničen nedostacima koji se vežu uz retrospektivne studije. Očiti nedostatci u ovom radu su mali uzorak i različitost u kliničkoj obradi pacijenata koja se mijenjala u periodu od dvadeset osam godina. No, bez obzira na ograničenja, ovaj rad bi trebao pridonijeti boljem razumijevanju tumora žlijezda slinovnica i biti koristan u definiranju optimalnog terapijskog pristupa, kod oboljelih od primarnog tumora submandibularne žlijezde.

5. **Zaključci**

Među tumorima submandibularne žlijezde podjednaka je učestalost pojavljivanja benignih i malignih tumora. Benigni tumori pojavljuju se češće u srednjoj životnoj dobi (oko četrdesete godine), dvostruko češće kod žena nego kod muškaraca. Maligni tumori pojavljuju se češće u starijoj životnoj dobi (>65 godina), značajno češće kod muškaraca nego kod žena (2:1). Među benignim tumorima najčešći histološki podtip je AP (83,9%), dok je kod malignih tumora najučestaliji ACC (34,5%). ACC zajedno sa MEPC i CEPA uključuju više od 75% svih malignih tumora SMŽ. Elektivna disekcija vrata nije indicirana kod malignih tumora, a optimalna terapijska metoda uključivala bi ekstirpaciju submandibularne žlijezde zajedno sa selektivnom disekcijom vrata regije I. Starija životna dob (>65 godina) je loš prognostički čimbenik, a postoperativna RT omogućuje bolju lokalnu kontrolu bolesti i bolje preživljenje oboljelih od malignih tumora.

6. **Zahvale**

Zahvaljujem se svojem dragom profesoru i mentoru, gospodinu Lukšiću i svim ostalima koji su na neki način pomogli u stvaranju ovog rada. Veliko im hvala!

7. **Literatura**

1. Bradley PJ, McGurk M. Incidence of salivary gland neoplasms in a defined UK population. Br J Oral Maxillofac Surg. 2013;51(5):399-403
2. Boukheris H, Curtis RE, Land CE, Dores GM. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006: a population-based study in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(11):2899-906.
3. Pohar S, Venkatesan V, Stitt LW, Hall SF, Hammond JA, Read N, Yoo J, Fung K, Pavamani S. Results in the management of malignant submandibular tumours and guidelines for elective neck treatment. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;40(3):191-5.
4. Lukšić I, Virag M, Manojlović S, Macan D. Salivary gland tumours: 25 years of experience from a single institution in Croatia. J Craniomaxillofac Surg. 2012;40(3):e75-81.
5. Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010;39(3):235-42.
6. Etit D, Ekinci N, Tan A, Altinel D, Dag F. An analysis of salivary gland neoplasms: a 12-year, single-institution experience in Turkey. Ear Nose Throat J. 2012 ;91(3):125-9.
7. Nobis CP, Rohleder NH, Wolff KD, Wagenpfeil S, Scherer EQ, Kesting MR. Head and neck salivary gland carcinomas--elective neck dissection, yes or no? J Oral Maxillofac Surg. 2014;72(1):205-10.
8. Min R, Siyi L, Wenjun Y, Ow A, Lizheng W, Minjun D, Chenping Z. Salivary gland adenoid cystic carcinoma with cervical lymph node metastasis: a preliminary study of 62 cases. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012;41(8):952-7.
9. Han MW, Cho KJ, Roh JL, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Patterns of lymph node metastasis and their influence on outcomes in patients with submandibular gland carcinoma. J Surg Oncol. 2012;106(4):475-80.
10. Chen TC, Lo WC, Ko JY, Lou PJ, Yang TL, Wang CP. Rare involvement of submandibular gland by oral squamous cell carcinoma. Head Neck. 2009;31(7):877-81.

11. Cheung MC, Franzmann E, Sola JE, Pincus DJ, Koniaris LG. A comprehensive analysis of parotid and salivary gland cancer: worse outcomes for male gender. J Surg Res. 2011; 171(1):151-8

12. Ellington CL, Goodman M, Kono SA, Grist W, Wadsworth T, Chen AY, Owonikoko T, Ramalingam S, Shin DM, Khuri FR, Beitler JJ, Saba NF. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Incidence and survival trends based on 1973-2007 Surveillance, Epidemiology, and End Results data. Cancer. 2012;118(18):4444-51.

13. Subhashraj K. Salivary gland tumors: a single institution experience in India. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008;46(8):635-8.

14. Dalgic A, Karakoc O, Karahatay S, Hidir Y, Gamsizkan M, Birkent H, Gerek M. Submandibular triangle masses. J Craniofac Surg. 2013;24(5):e529-31

15. Ziglinas P, Arnold A, Arnold M, Zbären P. Primary tumors of the submandibular glands: a retrospective study based on 41 cases. Oral Oncol. 2010 Apr;46(4):287-91.

16. McHugh CH, Roberts DB, El-Naggar AK, Hanna EY, Garden AS, Kies MS, Weber RS, Kupferman ME. Prognostic factors in mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. Cancer. 2012;118(16):3928-36.

17. Gomez DR, Hoppe BS, Wolden SL, Zhung JE, Patel SG, Kraus DH, Shah JP, Ghossein RA, Lee NY. Outcomes and prognostic variables in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a recent experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70(5):1365-72.

18. Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, Hilgers FJ, Eijkenboom WM, Marres HA, Tjho-Heslinga RE, de Jong JM, Roodenburg JL; Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. Head Neck. 2004;26(8):681-92;

19. Cohen AN, Damrose EJ, Huang RY, Nelson SD, Blackwell KE, Calcaterra TC. Adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland: a 35-year review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;131(6):994-1000.

20. Byrd SA, Spector ME, Carey TE, Bradford CR, McHugh JB. Predictors of recurrence and survival for head and neck mucoepidermoid carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;149(3):402-8.

21. Collan J, Kapanen M, Mäkitie A, Nyman H, Joensuu H, Tenhunen M, Saarilahti K. Submandibular gland-sparing intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer: sites of locoregional relapse and survival. Acta Oncol. 2012;51(6):735-42.

22. Gurney TA, Eisele DW, Weinberg V, Shin E, Lee N. Adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands treated with surgery and radiation. Laryngoscope. 2005; 115(7): 1278-82.

23. Lloyd S, Yu JB, Wilson LD, Decker RH. Determinants and patterns of survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck, including an analysis of adjuvant radiation therapy. Am J Clin Oncol. 2011;34(1):76-81.

24. da Cruz Perez DE, de Abreu Alves F, Nobuko Nishimoto I, de Almeida OP, Kowalski LP. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma. Oral Oncol. 2006;42(2): 139-46.

25. Ettl T, Gosau M, Brockhoff G, Schwarz-Furlan S, Agaimy A, Reichert TE, Rohrmeier C, Zenk J, Iro H. Predictors of cervical lymph node metastasis in salivary gland cancer. Head Neck. 2014 Apr;36(4):517-23.

8. **Životopis**

Zovem se Matija Mamić. Rođen sam 3. srpnja 1990. u Pakracu.
Dolazim iz Garešnice, malog mjesta u blizini Bjelovara.
U Garešnici sam živio do svoje punoljetnosti skupa sa ocem, majkom i mlađim bratom.
Ondje sam završio osnovnu školu i gimnaziju kao odličan đak.
2009. godine upisujem se na Medicinski fakutet i odlazim u Zagreb.
Trenutno u Zagrebu provodim svoje zadnje studentske dane u želji da ovdje i ostanem.
Od malih nogu, veliki sam zaljubljenik u sport i prirodu, a osim navedenog, najviše uživam u druženju sa obitelji i meni dragim ljudima.