

## ABSTRACT

## Patienter med en spytkirteltumor skal henvises til udredning og behandling

Spytkirteltumorer er den mest heterogene gruppe af tumorer udgående fra noget sted i kroppen. Der diagnosticeres ca. 400 nye tilfælde om året i Danmark.

De hyppigste benigne spytkirteltumorer er pleomorft adenom og cystadenolymfom. Det pleomorfe adenom kan med tiden transformere malignt. Det er vigtigt, at alle patienter med en spytkirteltumor henvises til videre udredning og behandling, som i langt de fleste tilfælde vil være kirurgi og ved malignitet i nogle tilfælde også adjuverende strålebehandling.

De maligne spytkirteltumorer kan underinddeles i 24 forskellige histologiske under typer. Prognosen er generelt god, men der er en tendens til sene recidiver, og patienterne bør derfor følges i mindst fem år efter den primære behandling.

# Spytkirteltumorer

Kristine Bjørndal, afdelingslæge, ph.d.-studerende, Øre-næse-halskirurgisk afdeling F, Odense Universitetshospital

Christian Godballe, overlæge, ph.d., Øre-næse-halskirurgisk afdeling F, Odense Universitetshospital

Spytkirtlerne består af tre store, parrede organer: glandula parotis, glandula submandibularis og glandula sublingualis samt af et stort antal små spytkirtler distribueret overalt i mundhulen og de øvre luftveje. De er mest talrige på overgangen mellem den hårde og den bløde gane.

Den funktionelle enhed i en spytkirtel er den sekretoriske acinus, som kan være serøs, mukøs eller blandet. Hertil hører et gangsystem med stadigt større gange, der til sidst samler sig i udførselsgangen.

Spytkirteltumorer er den mest heterogene gruppe af tumorer udgående fra noget væv i kroppen (1). Nogle af tumorerne er overordentlig sjældne med kun få rapporterede tilfælde på verdensplan (2). De kan derfor udgøre en stor udfordring for både patologer og klinikere.

Incidensen af tumorer i de store spytkirtler estimeres i Danmark til 7,3 pr. år pr. 100.000 indbyggere (3). Hertil skal lægges et mindre antal fra de små spytkirtler, hvorfor det anslås, at der i Danmark diagnosticeres ca. 400 nye spytkirteltumorer om året. Den største forekomst findes fra 40-80-års-alderen, og kønsfordelingen er overordnet lige (3).

Generelt kan spytkirtelneoplasier opdeles i benigne epitheliale tumorer, maligne epitheliale tumorer, bløddeltumorer (primært vaskulære tumorer og sarkomer), hæmatolympoide tumorer (lymfomer) og sekundære tumorer (metastaser). Denne oversigtsartikel omhandler de benigne og maligne epitheliale tumorer.

### Benigne epitheliale tumorer

Langt de fleste spytkirteltumorer er benigne og findes i glandula parotis. De væsentligste typer er pleomorft adenom og cystadenolymfom (Warthins tumor), som udgør henholdsvis 60 og 34 % af de benigne tumorer (3). Andre mere sjældne typer er onkocytom, myoepiteliom og clear-cell tumor.

De benigne spytkirteltumorer vokser som regel langsomt. Ved lokalisering i de store spytkirtler er symptomerne oftest kun af kosmetisk karakter. Ved hurtig vækst og/eller nerve-

påvirkning – oftest n. facialis – må malignitet absolut mistænkes, og patienten skal udredes i henhold til dette på en øre-, næse- og halsafdeling ("pakkeforløb for hoved-hals-kraft", se evt. mere på sundhedsstyrelsens hjemmeside: [www.sst.dk](http://www.sst.dk)). Ved udgangspunkt fra slimhin-

#### EMNEORD

Salivary glands; neoplasms; cancer; survival; prognosis

## Stort pleomorft adenom i det parafaryngeale rum

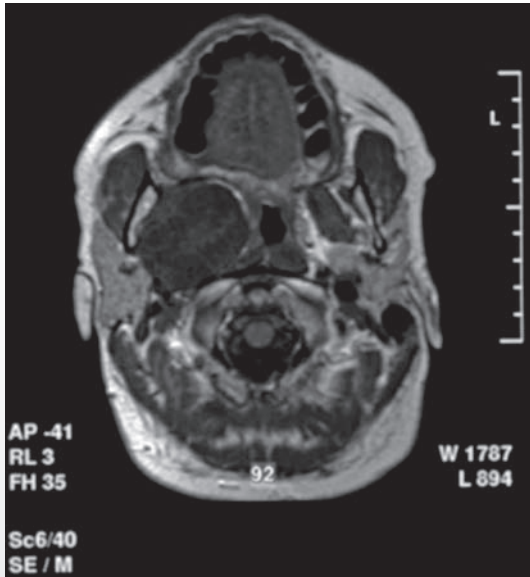


FIG. 1. Parafaryngealt pleomorft adenom.

FIG. 1. Parapharyngeal pleomorphic adenoma.

## Frilagte grene fra n. facialis

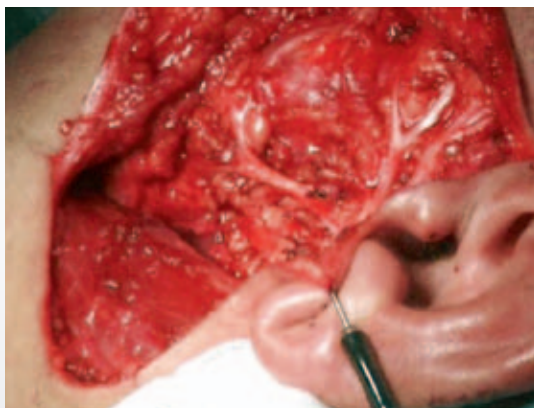


FIG. 2. Frilagt n. facialis.

FIG. 2. Dissected facial nerve.

dernes små spytkirtler skyldes symptomerne i de benigne tilfælde som regel et tiltagende tumorvolumen med påvirkning af protese eller talens artikulation. Tumorer fra den dybe parotislapp kan vokse ind i svælget og medføre snøvl og synkebesvær (Fig. 1).

Diagnostikken består i finnålsaspiration (FNA) og billeddiagnostik med ultralydsscanning – eventuelt suppleret med MR- eller CT-scanning. Finnålsbiopsi er generelt en hurtig, nem, billig og næsten komplikationsfri procedure, der udgør et værdifuldt diagnostisk redskab i udredningen af spytkirteltumorer (4). Kirurgisk biopsi er kontraindiceret grundet risiko for udsæd og skade på n. facialis.

### Faktaboks 1

Kirurgisk biopsi af spytkirteltumorer er kontraindiceret grundet risiko for udsæd fra tumor og nerveskade. Slimhinden over tumor kan være intakt.

Benigne spytkirteltumorer behandles kirurgisk. Sidder tumor i glandula parotis, udføres partiel parotidektomi – oftest en såkaldt superficiel parotidektomi, hvor tumor sammen med tilstødende del af det normale spytkirtelvæv fjernes in toto. Ved dette indgreb udføres frilægning af n. facialis (Fig. 2) under anvendelse af nervemonitorering. Sidder tumor i glandula submandibularis eller glandula sublingualis, udføres kirurgisk ekstirpation af hele kirtlen med tumor. Igen skal der tages hensyn til de omkringliggende nerver – specielt ramus marginalis n. facialis og n. lingualis. For det pleomorfe adenom er det vigtigt, at man så vidt muligt har en bræmme af normalt væv omkring tumors pseudokapsel i forbindelse med operationen, da man herved reducerer risikoen for at efterlade perifert eksofyttisk voksende tumorvæv – ”satelitter”.

### Faktaboks 2

Spytkirteltumorer med hurtig vækst og/eller nerveinvolvering er tegn på malignitet, hvorfor patienten umiddelbart skal henvises til udredning og behandling (”pakkeforløb for hoved-halskræft”).

Det pleomorfe adenom kan med tiden transformere malignt (carcinom ex pleomorft adenom). Det anslås, at 20 % bliver maligne efter 25 år. Derfor anbefales kirurgi generelt til denne gruppe. Warthins tumor transformerer ikke malignt, men vil som regel fortsætte med at vokse – og jo større tumor bliver, desto vanskeligere bliver kirurgien, hvorved risikoen for skade på n. facialis øges. Kirurgi anbefales således også til disse patienter, ligesom det også er tilfældet for de mere sjældne benigne typer.



Hvis den benigne spytkirteltumor er lokaliseret til spatium parapharyngeale, er den kirurgiske behandling oftest mere omfattende. Igennem mange år har man i den etablerede litteratur anbefalet, at disse tumorer altid fjernes ved en ekstern adgang fra halsen. Nyere studier viser imidlertid, at en transoral-/palatinal adgang med fordel kan anvendes til mindre tumorer, som har deres væsentligste komponent ind mod svælget (5).

Parotidektomi kan medføre midlertidig eller permanent skade på en eller flere grene fra n. facialis. Årsagen kan være træk, varmepåvirkning eller overskæring. Ifølge litteraturen forekommer der hos patienter med benigne tumorer midlertidig skade på n. facialis eller en gren herfra hos ca. 26 % og permanent hos ca. 2 % (6). Parotidektomi kan også medføre skade på n. auricularis magnus med deraf følgende an- eller hypæstesi i den nederste del af auriklen og huden under øret (ca. 30 % af patienterne) (6). Mange patienter har en lettere grad af det såkaldte Freys syndrom (ca. 12 %), som forklares ved, at parasympatiske sekretoriske fibre vokser sammen med kutane nerver i helingsfasen (6). Dette resulterer i rødme og sved i og lige under operationsområdet. Nogle patienter har så svære gener, at behandling er nødvendig. I dag bruges oftest botulinuminjektioner.

#### Faktaboks 3

Nationale retningslinjer for udredning og behandling af spytkirtelkræft i Danmark kan findes på Dansk Hoved-Hals Cancergruppes hjemmeside [www.dahanca.dk](http://www.dahanca.dk)

#### Maligne epiteliale tumorer

Spytkirtelcarcinomer er en relativt sjælden sygdomsgruppe. Ifølge en nylig dansk national opgørelse i regi af Dansk Hoved-Hals Cancergruppe (DAHANCA) er incidensen i Danmark 1,2/100.000/år med gennemsnitlig 62 nye tilfælde årligt i perioden 2000-2005 (7). Dette materiale bygger på en gennemgang af tre nationale registre: Cancerregistret, Patobanken og Landspatientregistret. Ifølge NORDCAN-projektet, som hører under Sæmmenslutningen af Nordiske Cancerregistre (ANCR), var der i perioden 2005 til 2009 i gennemsnit 51 nye tilfælde årligt foreneligt med en incidens på 0,9/100.000/år (8), hvilket indikerer en underrapportering til de enkelte registre.

I 1972 blev den første WHO-klassifikation af spytkirtelcarcinomer publiceret, og den beskrev seks forskellige histologiske subtyper og en residual kategori af adenokarcinomer NOS (not otherwise specified) (9). Siden er kendskabet til disse karcinomer øget, og i takt hermed er klassifikationen blevet mere detaljeret. Den anden WHO-klassifikation af Seifert et al. (10) blev publiceret i 1991, og den beskriver 17 forskellige histologiske subtyper. I 2005 udkom den nyeste klassifikation (2) med 24

subtyper, der har vidt forskellige potentialer, hvad angår malignitet og prognose. For at opnå ny viden om epidemiologi, histopatologi og prognose for denne sjældne og meget heterogene sygdomsgruppe er det derfor nødvendigt at indsamle data over en lang årrække. Dette er formentlig årsagen til, at der kun findes retrospektive undersøgelser på området.

Ætiologien er ukendt. I visse endemiske områder (Asien og blandt grønlandske inuitter) er der en stærk association mellem Epstein-Barr virus og lymfoepitelialt karcinom (udifferentieret karcinom) (11,12), men denne subtype ses kun meget sjældent eller aldrig i mundhulen.

#### Faktaboks 4

De fleste tumorer i glandula parotis er benigne (ca. 90 %)

Risikoen for, at en spytkirteltumor er malign, øges for mindre spytkirtler, således er risikoen for malignitet 50 % i de små spytkirtler (3).

Kønsfordelingen er lige, og medianalderen er 62 år, men den spænder vidt fra otte til 102 år (7). Fordelingen af primærtumors lokalisation fremgår af Tabel 1. Ca. halvdelen af alle spytkirtelcarcinomer opstår i glandula parotis, men det er værd at bemærke, at ca. 1/3 opstår i de små spytkirtler, hvor ganen er langt den hyppigste lokalisation. 28 % findes i mundhulen. Det er derfor ikke overraskende, at man i samme patientmateriale har fundet, at 7 % af alle spytkirtelcarcinomer primært opdages af en tandlæge.

De fleste patienter debuterer med en hævelse i en af de store spytkirtler, 20 % med en tumor i mundhulen. Slimhinden over tumor kan meget vel være intakt i modsætning til de plancellulære cavum oris-cancere. Kun 18 % af patienterne har smerter på diagnostidspunktet (13). Ved mistanke om en spytkirteltumor (benign eller malign) skal patienten henvises til øre-næse-hals-læge, som ved mistanke om kræft vil sikre videre udredning i henhold til kræftpakkeforløb, hvor den fornødne udredning og behandling iværksættes.

Det hyppigste spytkirtelcarcinom i Danmark er det adenocystiske karcinom, som udgør ca. 25 % (7,14,15), og som opstår i både store og små spytkirtler. Det kaldes også for "the slow killer" og kategoriseres som højmalignt, fordi det vokser langs med nerverne og har tendens til sene recidiver – ofte til lungerne. Den næsthypigste subtype er det mukoepermoide karcinom, som også kan være lokaliseret til mundhulen. Dette karcinom kan være både lav- og højmalignt. Også adenokarcinomet NOS (not otherwise specified) samt acinic cell karcinomet, der er en lavmalign tumor, findes i mundhulen. Carcinoma ex pleomorft adenom opstår som nævnt i et godartet adenom

og kan derfor have været til stede i mange år, før det begynder at vokse. Tilstedeværelsen af en tumor, som patienten fortæller har været der i flere år, er derfor ikke en garanti for godartethed. Patienter med et carcinoma ex pleomorft adenom har en median latenstid (tid fra første symptom til diagnose) på 19 måneder, og 37 % har en latenstid på over fem år (7). I forhold til spytkirtelcarcinomer i mundhulen er det meget vigtigt at nævne polymorf low-grade adenokarcinom (PLGA). Det er en lavmalign tumor med prædilektion for ganen. 90 % opstår i mundhulen, og af dem sidder 80 % i ganen. Dobbelt så mange kvinder som mænd får PLGA (7).

Spytkirtelcarcinomer kan stadiendeles i henhold til International Union Against Cancer (UICC 2002)-klassifikationen (16). Denne stadiendeling bygger på primærtumors størrelse og udbredning, tilstedeværelsen af eventuelle lymfeknudemetastaser (på halsen) og fjerne metastaser (oftest til lunger, knogler, lever og hjerne). Stadie 1 har den mindste sygdomsudbredning, mens stadie 4 har den største sygdomsudbredning, og dette korrelerer til prognosen. De fleste patienter (36 %) er i stadie 1 på diagnosetidspunktet, mens 29 % er i stadie 4 (13). 18 % af patienterne har på diagnosetidspunktet lymfeknudemetastaser på halsen, og 4 % har fjerne metastaser.

Kirurgi er førstevalgsbehandling. Strålebehandling kan bruges som adjuverende behandlingsmodalitet i tilfælde med tætte eller involverede operationsmarginer, perineural eller vaskulær invasion af tumor, regionale metastaser eller højmalig histologi. Strålebehandling alene benyttes til inoperable patienter eller patienter, som ikke ønsker kirurgi. Strålebehandling alene kan også benyttes som palliativ behandling. Der er på verdensplan ikke konsensus om den kirurgiske behandling af lymfeknuderne på halsen.

Der er en tendens til, at patienter i lavere sygdomsstadier kun behandles med kirurgi, mens patienter i højere sygdomsstadier

får kombinationsbehandling med kirurgi og strålebehandling. Kemoterapi har ikke den store plads i behandlingen af spytkirtelcancer, men i fremtiden håber man at udvikle kendskabet til sygdommens patogenese så meget, at targeteret behandling kan blive en mulighed.

Omkring 40 % af patienterne oplever recidiv af sygdommen efter den primære behandling (13,17-19). Recidiver kan forekomme over 20 år efter den primære behandling (20).

Generelt går det patienterne godt. Fig. 3 viser Kaplan-Meier overlevelseskurver for et dansk materiale på 871 patienter med en median followuptid på 78 måneder (strækker sig fra 0 til 20 år) (13). Der er en generel overlevelse (crude survival, CS) på 66 %, 51 % og 42 % efter henholdsvis fem, 10 og 15 år. Den sygdomsspecifikke overlevelse (disease specific survival, DSS) er 76 %, 69 % og 66 % efter fem, 10 og 15 år, mens den recidivfrie overlevelse (recurrence free survival, RFS) er 64 %, 58 % og 55 % efter fem, 10 og 15 år. Sammenlignes tallene med rapporter fra andre steder i verden, klarer danske patienter sig godt (14,15,19,21-25).

Yngre patienter klarer sig generelt bedre end ældre. Måske fordi man her kan antage en mere aggressiv behandlingsstrategi, men selvfølgelig også på grund af denne faktors generelle effekt på mortalitet (13-15,26). Der er ikke forskel på overlevelsen hos mænd og kvinder (13,17,19). Heller ikke lokalisationen af primærtumor har nogen betydning for overlevelsen, idet der ikke er signifikant forskel på overlevelsen blandt patienter med spytkirtelcancer i de store og de små spytkirtler. Der er en generel latenstid hos danske patienter på otte måneder, fra patienten oplever det første symptom, til diagnosen bliver fastslået (13). Dette har vist sig at influere på prognosen, idet statistikken overraskende viser, at patienter med en latenstid over otte måneder har en bedre overlevelse end de patienter, der diagnosticeres hurtigere. Forklaringen er sandsynligvis, at patienter med en langsomt voksende lavmalign tumor accepterer at have en hævelse i længere tid, før de søger læge, end patienter med en mere aggressiv og hurtigt voksende højmalig tumor. Det er således korrelationen til tumorbiologiske forhold, som for-

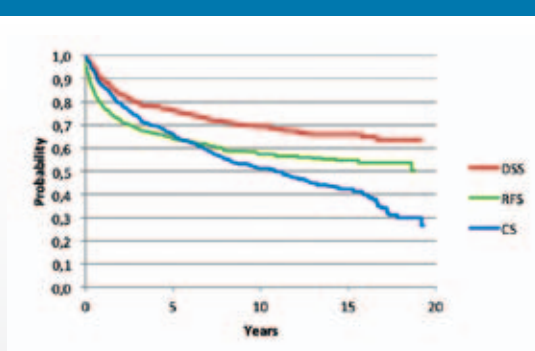
## KLINISK RELEVANS



Tandlæger og læger kan diagnosticere spytkirteltumorer, da disse tumorer findes i både de store spytkirtler og i de små spytkirtler, der i stort antal er lokaliseret under slimhinden i mundhule og svælg. Får tandlægen eller lægen mistanke om, at patienten har en spytkirteltumor, skal han henvise patienten til videre udredning og behandling. Behandlingen vil i de fleste tilfælde være kirurgi, og er tumor ondartet, vil adjuverende strålebehandling i nogle tilfælde komme på tale. Prognosen for patienter med spytkirtelcancer er forholdsvis god.

I Danmark bliver der påvist ca. 400 spytkirteltumorer årligt, og andelen af maligne tumorer udgør 10-15 %.

### Overlevelseskurver for patienter med spytkirtelcancer (13)



**FIG. 3.** Overlevelseskurver. DSS = sygdomsspecifik overlevelse, RFS = recidivfri overlevelse, CS = generel overlevelse.

**FIG. 3.** Survival plots. DSS= Disease specific survival, RFS= Recurrence free survival, CS= Crude survival.

mentlig forklarer fænomenet. Observationen skal ikke tolkes således, at det er fordelagtigt for en patient at afvente diagnose og behandling, idet det for patienter med spytkirtelcancer – som for andre patienter med hoved-hals-cancer – sandsynligvis gælder, at hurtig diagnose og behandling har en gunstig prognostisk effekt. To tidligere studier viser omvendt, at den diagnostiske latenstid ikke influerer på overlevelsen (18,19).

Stadie har stor betydning for prognosen, idet patienter i stadie 1 og 2 klarer sig signifikant bedre end patienter i stadie 3 og 4. Patienter i stadie 3 og 4 har en over fire gange så stor risiko for at dø af sygdommen i forhold til patienter, der på diagnostidspunktet er i stadie 1 eller 2 (13). Også tumorindvækst i nerter og kar indebærer en dårligere prognose for patienten.

Spytkirtelcancer kan, som tidligere beskrevet, inddeles i høj- og lavmaligne i henhold til de nationale retningslinjer fra Dansk Hoved-Hals Cancergruppe (DAHANCA) (27). Patienter med en højmaligntumor, fx adenoidcystisk karcinom, har en signifikant dårligere prognose end patienter med en lavmalign tumor som fx polymorf low-grade adenokarcinom (13).

Viden om disse prognostiske faktorer kan hjælpe klinikere til at give patienterne den rigtige, optimale behandling.

## Konklusion

Spytkirteltumorer er en relativt sjælden og meget heterogen gruppe af neoplasier. Ved fund af en tumor – også i mundhulen – skal patienten henvises til en speciallæge i øre-næse-hals-sygdomme med henblik på videre udredning. Dette uanset om genesen formodes at være benign eller malign, idet en benign tumor kan transformere til malign fenotype med tiden. Der kan meget vel være normal, intakt slimhinde over en malign spytkirteltumor. Uanset om en tumor er benign eller malign, er behandlingen kirurgisk. Ved malignitet eventuelt også adjuverende strålebehandling. Prognosen for patienter med spytkirtelcancer er god. Der er en generel overlevelse på 66 % og 51 % efter henholdsvis fem og 10 år, mens den sygdomsspecifikke overlevelse er 76 % og 69 % efter fem og 10 år. Der er dog en tendens til sene recidiver. Disse kan ses over 20 år efter afslutning af den primære behandling. Faktorer som høj alder, kort latenstid, højt stadie (3+4), tætte eller involverede marginer efter kirurgi, invasion i kar og højmalignt histologisk subtype er alle uafhængige prognostiske faktorer med negativ betydning for prognosen.

## Lokalisation af primærtumor

Lokalisation	Antal (%)
Glandula parotis	500 (52,5)
Glandula submandibularis	116 (12,2)
Glandula sublingualis	15 (1,6)
Små spytkirtler	318 (33,4)
• Læbe	22
• Kindslimhinde	44
• Tunge	28
• Mundbund	27
• Gane	130
• Bihuler	20
• Næse	18
• Pharynx	23
• Larynx	5
• Andre*	1
Ukendt primærtumor	3 (0,3)
*Ektopisk spytkirtelvæv i skjoldbruskirtlen.	

**Tabel 1.** Primærtumors lokalisation (7).

**Table 1.** Primary tumour location (7).

## ABSTRACT (ENGLISH)

### Salivary neoplasms

The most heterogeneous group of tumours of any tissue in the body are those of the salivary glands. There are 400 new cases in Denmark each year.

Pleomorphic adenoma and cystadenolymphoma are the most common benign salivary gland tumours. The pleomorphic adenoma has a risk of malignant transformation. All patients with a salivary gland tumour must be referred for further diagnostics and treatment. The treatment of choice is surgery and in cases of malignancy sometimes also adjuvant radiotherapy.

There are 24 different histological subtypes of salivary gland carcinomas. Generally, the prognosis is good, but there is a tendency for late recurrence, and the follow-up period should be a minimum of five years.

## Litteratur

1. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 321-31.
2. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU et al. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61: 19-21.
3. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G et al. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998; 27 (Suppl 1): S18-24.
4. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
5. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N et al. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974; 37: 217-29.
6. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Assessment and a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 147-56.
7. Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. *Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum* 1994; 37: 869-77.
8. Pedersen AM, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome: oral aspects on pathogenesis, diagnostic criteria, clinical features and approaches for therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1415-36.
9. Jonsson R, Kroneld U, Bäckman K et al. Progression of sialadenitis in



- Sjögren's syndrome. Br J Rheumatol 1993; 32: 578-81.
10. Andoh Y, Shimura S, Sawai T et al. Morphometric analysis of airways in Sjögren's syndrome. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1358-62.
  11. Humphreys-Beher MG, Brayer J, Yamachika S et al. An alternative perspective to the immune response in autoimmune exocrinopathy: induction of functional quiescence rather than destructive autoaggression. Scand J Immunol 1999; 49: 7-10.
  12. Pedersen AM, Dissing S, Fahrenkrug J et al. Innervation pattern and Ca<sup>2+</sup> signalling in labial salivary glands of healthy individuals and patients with primary Sjögren's syndrome (pSS). J Oral Pathol Med 2000; 29: 97-109.
  13. Bacman S, Sterin-Borda L, Camusso JJ et al. Circulating antibodies against rat parotid gland M3 muscarinic receptors in primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Immunol 1996; 104: 454-9.
  14. Robinson CP, Brayer J, Yamachika S et al. Transfer of human serum IgG to nonobese diabetic I $\mu$ <sup>gnull</sup> mice reveals a role for autoantibodies in the loss of secretory function of exocrine tissues in Sjögren's syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 7538-43.
  15. Tengnér P, Halse AK, Haga HJ et al. Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody-producing cells in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 1998; 41: 2238-48.
  16. Speight PM, Kaul A, Melsom RD. Measurement of whole unstimulated salivary flow in the diagnosis of Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 1992; 51: 499-502.
  17. Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome (pSS): subjective symptoms and salivary findings. J Oral Pathol Med 1999; 28: 303-11.
  18. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 1996; 55: 116-21.
  19. Singer NG, Tomanova-Soltys I, Lowe R. Sjögren's syndrome in childhood. Curr Rheumatol Rep 2008; 10: 147-55.
  20. Kalk WW, Vissink A, Stegenga B et al. Sialometry and sialochemistry: a non-invasive approach for diagnosing Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2002; 61: 137-44.
  21. Pedersen AM, Bardow A, Nauntofte B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjögren's syndrome. BMC Clin Pathol 2005; 1:4.
  22. Pedersen AM, Reibel J, Nordgarden H et al: Primary Sjögren's syndrome: salivary gland function and clinical oral findings. Oral Dis 1999; 5: 128-38.
  23. Goicovich E, Molina C, Pérez P et al. Enhanced degradation of proteins of the basal lamina and stroma by matrix metalloproteinases from the salivary glands of Sjögren's syndrome patients: correlation with reduced structural integrity of acini and ducts. Arthritis Rheum 2003; 48: 2573-84.
  24. Asatsuma M, Ito S, Watanabe M et al. Increase in the ratio of matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in saliva from patients with primary Sjögren's syndrome. Clin Chim Acta 2004; 345: 99-104.
  25. Roescher N, Tak PP, Illei GG. Cytokines in Sjögren's syndrome. Oral Dis 2009; 15: 519-26.
  26. Boras VV, Cikes N, Lukac J et al. The significance of salivary and serum interleukin 6 and basic fibroblast growth factor levels in patients with Sjögren's syndrome. Coll Antropol 2004; 28 (Suppl 2): S305-9.



## Palodent<sup>®</sup>Plus

### Sektionsmatrixsystem

- Holdbare og fleksible ringe i nikkel-titanium
- Anatomisk formede matricer og stabelfore kiler
- Smarte præparationskjold, skjoldet kan fjernes, og kilen forbliver på plads

Dentsply DeTrey | www.dentsply.eu  
 Sjælland: Ann Hindsbøl | Tlf: 24 22 36 08 | Jylland & Fyn: Henrik Schütt | Tlf: 20 46 56 80

Kontakt [info@dentsply.dk](mailto:info@dentsply.dk)  
 for booking af  
 demonstration!

For better dentistry

**DENTSPLY**