

PAROTİS BEZİNİN HIGH GRADE ONKOSİTİK MUKOEPİDERMOİD KARSİNOMU, MAML2 TRANSLOKASYONU, NADİR BİR OLGU

HIGH-GRADE ONCOCYTIC MUCOEPIDERMOID CARCINOMA OF PAROTID GLAND, MAML2 TRANSLOCATION, A RARE CASE

Ramazan Oğuz YÜCEER¹, Mehmet KIRAN¹, İbrahim Metin ÇİRİŞ¹, Yusuf Çağdaş KUMBUL², Kayhan BAŞAK³

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

Cite this article as: Yuceer RO, Kiran M, Çiriş İM, Kumbul YÇ, Başak K. Parotis Bezinin High Grade Onkositik Mukoepidermoid Karsinomu, MAML2 Translokasyonu, Nadir Bir Olgu. Med J SDU 2023; 30(1): 131-134.

Öz

Mukoepidermoid karsinom (MEK) tükürük bezinin en sık görülen malign tümürüdür ve en sık parotiste görülür. Onkositik mukoepidermoid karsinom (OMEK) nadir subtıptir. Burada 28 yaşında endometriyum kanseri nedeniyle takip edilen kadın hastanın, sağ parotiste izlenen kitlesinin primer tümör mü metastatik tümör mü olduğunu histolojik, immünhistokimyasal ve moleküler sonuçlarıyla sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: MAML2, Mukoepidermoid karsinom, Onkositik, Parotis

Abstract

Mucoepidermoid carcinoma (MEC) is the most common malignant tumor of the salivary gland and is most commonly seen in the parotid. Oncocytic mucoepidermoid carcinoma (OMEK) is a rare subtype. Here, we aimed to present the histological, immunohistochemical, and molecular results of a 28-year-old female patient followed for endometrial cancer, whether the mass in the right parotid is a primary or metastatic tumor.

Keywords: MAML2, Mucoepidermoid carcinoma, Oncocytic, Parotid

Giriş

Baş boyun kanserlerinin %5'den azını tükürük bezi maligniteleri oluşturur ve bu malign tümörler en sık parotis bezinden kaynaklanır. Mukoepidermoid karsinom (MEK), tüm tükürük bezi tümörlerinin %10-15'ini oluşturur ve kadınlarda erkeklere göre daha sık izlenir (1). MEK; müsinöz, intermediate (berrak hücreli) ve skuamoid tümör hücrelerinden oluşmaktadır (2). Histolojik olarak sitolojik atipi derecesi, kist oluşum mik-

tarı, mukus, epidermoid ve intermediate hücre sayısı ile mitozla göre düşük, orta ve yüksek derece olarak sınıflandırılır (3). Düşük dereceli MEK, submandibular ve submental bezde daha sık izlenir ve erken evrede tespit edilir. Yüksek dereceli MEK ise, daha sık olarak parotis bezinde izlenir ve ileri evre ile ilişkilidir. MEK'in, berrak hücreli, onkositik, sklerozan, Warthin-benzeri, silyalı, iğsi hücreli ve mukoasiner histolojik varyantları vardır (4, 5).

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: R.O.Y. / r.yuceer66@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 21.04.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 05.08.2022

ORCID IDs of the authors: R.O.Y: 0000-0002-9418-8862; M.K: 0000-0002-9418-8862;

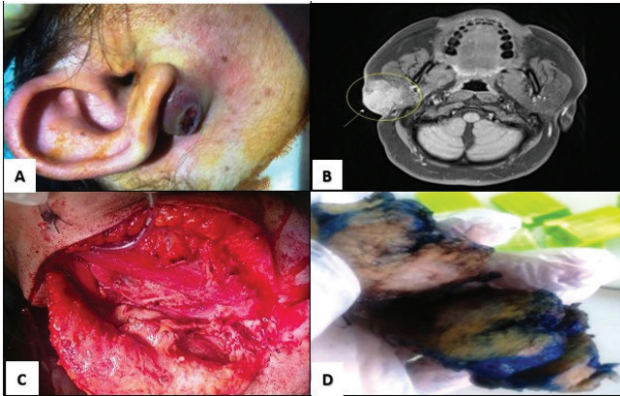
İ.M.Ç: 0000-0002-5619-4989; Y.Ç.K: 0000-0002-0713-2933; K.B: 0000-0003-1960-8924

Giriş

Baş boyun kanserlerinin %5'den azını tükürük bezi maligniteleri oluşturur ve bu malign tümörler en sık parotis bezinden kaynaklanır. Mukoepidermoid karsinom (MEK), tüm tükürük bezi tümörlerinin %10-15'ini oluşturur ve kadınlarda erkeklere göre daha sık izlenir (1). MEK, müsinöz, intermediate (berrak hücreli) ve skuamoid tümör hücrelerinden oluşmaktadır (2). Histolojik olarak sitolojik atipi derecesi, kist oluşum miktarı, mukus, epidermoid ve intermediate hücre sayısı ile mitozla göre düşük, orta ve yüksek derece olarak sınıflandırılır (3). Düşük dereceli MEK, submandibular ve submental bezde daha sık izlenir ve erken evrede tespit edilir. Yüksek dereceli MEK ise, daha sık olarak parotis bezinde izlenir ve ileri evre ile ilişkilidir. MEK'nin, berrak hücreli, onkositik, sklerozan, Warthin-benzeri, silyalı, içsi hücreli ve mukoasiner histolojik varyantları vardır (4, 5).

Olgu Sunumu

Endometrium karsinomu nedeniyle başka bir klinikte takip edilen 28 yaşında kadın hasta sağ kulak altında ve arkasında şişlik şikâyeti ile Kulak Burun Boğaz hastalıkları kliniğine başvurdu. Şişliği yaklaşık 3 ay önce fark ettiğini, hızla büyüdüğünü, son 1 aydır üzerinde kabuklanma ve akıntı olduğunu, ağrı olmadığını belirtti. Fizik muayenede sağ aurikula lobülünün anterior, inferior ve posterioruna yerleşen, çevresi hiperemik, bazı bölgelerinde krutlanma gösteren, üzerin-



Resim 1:

Resim 1A) Sağ kulak lobülünün ön, alt ve arka kısmında yer alan, çevresinde hiperemik, bazı yerlerinde kabuklu, üzerindeki derinin bütünlüğü bozulmuş, deriden çıkıntı yapan kitle. Resim 1B) 37 mm çapında, heterojen kontrastlanma ile sağ parotis bezinde lobüle görünüm

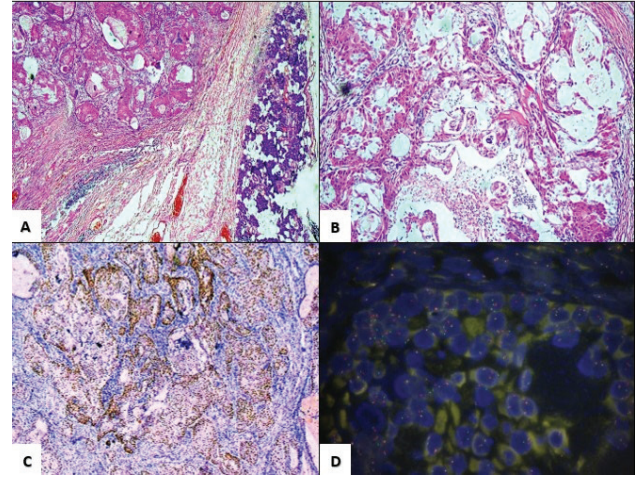
Resim 1C) Total parotidektomi, supraomohyoid boyun diseksiyonu sonrası Nervus auricularis Magnus sinir grefti.

Resim 1D) Materyalin kesit yüzeyi hemorajik, çoğu alanda mukoid zemin, düzensiz sınırlı ve çevreleyen dokuya infiltratif görünüm.

deki cildin bütünlüğü bozulmuş, ciltten protrüde olan, parotis bezine fikse, düzensiz şekilli, yaklaşık 4x3 cm boyutlarında kitle palpe edildi (Resim 1A).

Baş boyun bölgesinde palpe edilen lenf nodu izlenmedi. Fasiyal sinir, larenks ve nazofarenks muayeneleri normaldi. Hastanın özgeçmişinde 1 ay önce endometrium kanseri tanısı aldığı, günde 1 paket sigara kullandığı, tip 1 diabetes mellitus hastalığı olduğu öğrenildi. İlerleyen dönemde gebelik planlaması olan hastanın endometrium kanseri için cerrahi tedaviyi kabul etmediği ve megestrol asetat tedavisi kullandığı öğrenildi. Hastanın tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal tetkikleri normaldi. Ciltten protrüde olan kitleden insizyonel biyopsi yapıldı. Histopatolojik inceleme sonucu az diferansiye karsinom infiltrasyonu olarak raporlandı. Ayrıca tümörde yaygın müsin varlığı ve skuamöz diferansiyasyon nedeniyle az diferansiye MEK olabileceği yorumu yapıldı.

Tümörün çevre dokular ile ilişkisinin belirlenmesi için boyun kontrastlı magnetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapıldı. MRG 'sağ parotis yüzeysel lobu içerisinde 35 x 32 mm boyutlarında lobüle şekilli, T1 sekanslarda hipointens, T2 sekanslarda izo – hiperintens görünümde, anteriorunda 12 mm kistik komponenti bulunan, kontrast enjeksiyonu sonrası solid kı-



Resim 2:

Resim 2A) Normal görümlü parotis bezine komşu yerlerde kistik ve solid adalar şeklinde onkositik yuvalar (H&E 20x).

Resim 2B) Müsinöz alanlarda eozinofilik granüler sitoplazmalı pleomorfik nükleuslu ve belirgin nükleollü hücreler (H&E 100x).

Resim 2C) Neoplastik hücrelerde yaygın p63 ile orta ila güçlü nükleer immünoaktivite (H&E 100x).

Resim 2D) Floresan in situ ayırma probu ile hibridizasyonda MAML2 de rearrangement izlendi. FISH probunun 5' ucu Spectrum Orange ile ve 3' ucu Spectrum Green ile etiketlenmiştir.

sınırları heterojen kontrastlanan kitlesel lezyon' olarak raporlandı (Resim 1B).

Hastanın pozitron emisyon bilgisayarlı tomografisinde boyun bölgesinde tutulum olmamakla birlikte sağ parotis bölgesinde SUVmax'ı 22,1 olan 33 x 30 mm boyutunda kitlesel lezyon mevcuttu. Hastaya total parotidektomi ve supraomohyoid boyun diseksiyonu yapıldı. Fasiyal sinirin marjinal mandibuler dalı tümör ile invaze idi. İnvaze olan sinir bölümü eksize edilip nervus aurikularis magnus sinir grefti ile onarıldı (Resim 1C).

Makroskopik incelemede, 3.8x2.6x2.2 cm ölçülerinde düzensiz sınırlı yer yer protrüde görünümde olup kesit yüzü kanamalı, çoğu alanda mukoid kıvamda sarı renkli lezyon izlendi (Resim 1D). Mikroskopik incelemede tümörde santral olarak kistik alanlar yanı sıra fokal nekroz ile infiltratif bir büyüme paterni görüldü (Resim 2A). Çoğu alanda musin içerisinde solid gelişim gösteren eozinofilik granüler sitoplazmalı, belirgin nükleollü yuvarlak oval nükleuslu pleomorfik neoplastik hücreler izlendi. Onkositik yuvalar dikkati çekti (Resim 2B). Onkositik yuvalar, genellikle belirgin hücreler arası köprüleşme göstermekte olup, belirgin keratinizasyon izlenmedi. Mitotik figür izlenmedi. Perinöral invazyon görüldü. İmmünohistokimyasal incelemede tümörde CK5/6, p63, CK14 ile yaygın pozitiflik, S100, östrojen reseptör, androjen reseptör, GCDFP15, GATA3 ile negatiflik izlendi (Resim 2C). Histokimyasal PAS, PAS-D ile müsin lehine boyanma görüldü. Mastermind like transcriptional coactivator 2(MAML2) genini 11q21 lokusunda çevreleyen bir ayırma probu kullanılarak MAML2 translokasyonunu saptamak için floresan in situ hibridizasyon (FISH) çalışması yapıldı (Resim 2D). Histopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler bulgular birlikte değerlendirildiğinde olguya onkositik mucoepidermoid karsinom (OMEK) tanısı konuldu. Anaplazi, nekroz ve perinöral invazyon nedeniyle bu olgu Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) yöntemine göre yüksek dereceli olarak sınıflandırıldı. Hasta şu an radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji bölümlerince 29 aydır nüks bulgusu olmadan takip edilmektedir.

Tartışma

En sık görülen malign tükürük bezi tümörü MEK'dir. Çoğunlukla parotis bezinde ortaya çıkar ve benign lezyonlarla örtüşen sitomorfoloji nedeniyle MEK tanısını koymak zor olabilir. Ayrıca MAML2 translokasyonu gösteren olguların daha iyi prognozlu oldukları bildirilmiştir (6, 7).

OMEK, onkositik hücrelerin baskın olduğu bir MEK varyantı olarak tanımlanır. Çeşitli derecelendirme sis-

temleriyle sınıflandırılmaktadır. Biz olgumuzda AFIP derecelendirme sistemini kullandık ve yüksek dereceli olarak yorumladık.

Histolojik olarak OMEK ayırıcı tanısında onkositom, Warthin tümörü, nekrotizan sialometaplazi, skuamöz metaplazili pleomorfik adenom, asinik hücreli karsinom, sekretuar karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve tükürük bezi kanal karsinomu gibi benign ve malign neoplazmlar bulunmaktadır.

Olgumuzda öncelikle daha önce var olan endometrium kanseri metastazını ayırt etmek için immünohistokimyasal östrojen reseptör boyaması yapıldı ve negatifliği izlendi. Ayırıcı tanısında lobüler paternin olmaması ve kistik yapıların izlenmesi ile nekrotizan sialometaplazi'den, kondroid matriks izlenmemesi ile skuamöz metaplazi gösteren pleomorfik adenomdan, papiller yapıların olmaması ve lenfoid stroma içermemesi ile Warthin tümöründen ayrılmaktaydı. İmmünohistokimyasal olarak S100 negatifliği ile sekretuar karsinom dışlandı. Androjen reseptör, GCDFP15, GATA3 negatifliği ile diğer onkositik lezyonlardan ayrımı yapıldı (8-12). İmmünohistokimyasal p63 ile yaygın nükleer ekspresyon ve FISH ile MAML2 füzyonunun varlığı gösterilerek OMEK tanısı desteklendi.

Özetle nadir bir MEK morfolojik varyantı olan OMEK olgusunu sunmayı amaçladık. Onkositik neoplazmlarda mukositlerin varlığı OMEK şüphesini artırmalıdır ve ayırıcı tanı için immünohistokimyasal ve moleküler testlerin yapılması gerekmektedir. p63 immün boyama ve musikarmin histokimyasal boyamaya ek olarak, MAML2 yeniden düzenlemesinin analizi, doğru tanı için kritik kanıtlar sağlayabilir.

Bilgilendirme ve Teşekkür

Prof. Dr. Kayhan BAŞAK (Kartal Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi)'a FISH görüntüleri ve tanı aşamasındaki katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Bu olgu sunumu 30. Ulusal Patoloji Kongresinde poster sunumu olarak sunulmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan bireyden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Tüm veriler makalede mevcuttur.

Yazar Katkıları

R.O.Y: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

M.K: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi.

İ.M.Ç: Araştırma; Validasyon; Makalenin Yazımı; Çalışmanın planlanması

Y.Ç.K: Formal Analizler; Araştırma; Görselleştirme; Makalenin yazımı; Çalışmanın planlanması

K.B: Formal Analizler; Araştırma; Görselleştirme; Makalenin yazım

Editöryal

Makalenin yazarlarından İMÇ derginin bölüm editörlerinden biri olmakla birlikte bu makalenin yayım süreçlerinin hiç bir aşamasında görev almamıştır.

Kaynaklar

1. Rapidis AD, Givalos N, Gakiopoulou H, Stavrianos SD, Faratzis G, Lagogiannis GA, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. Review of the literature and clinicopathological analysis of 18 patients. *Oral oncology*. 2007;43(2):130-6.
2. El-Naggar AK GJ, Slootweg PJ, Chan JKC, Takata T WHO Classification of Tumours of the Head and Neck. WHO/IARC Classification of Tumours of the Head and Neck. , 4th edn Lyon: IARC Presslow. 2017.
3. Qureshi, S., Janjua, O.S., & Janjua, S.M. (2012). Mucoepidermoid carcinoma: A clinicopathological review of 75 cases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 3, 5-9.
4. Ellis GL AP. Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Salivary Glands. Amer Registry of Pathology; 1st edition (January 1, 1992)
5. Cipriani NA, Lusardi JJ, McElherne J, Pearson AT, Olivas AD, Fitzpatrick C, Lingen MW, Blair EA. Mucoepidermoid Carcinoma: A Comparison of Histologic Grading Systems and Relationship to MAML2 Rearrangement and Prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2019 Jul;43(7):885-897. doi: 10.1097/PAS.0000000000001252. PMID: 31021855; PMCID: PMC6629427.
6. Behboudi A, Enlund F, Winnes M, Andrén Y, Nordkvist A, Leivo I, et al. Molecular classification of mucoepidermoid carcinomas-prognostic significance of the MECT1-MAML2 fusion oncogene. *Genes, chromosomes & cancer*. 2006;45(5):470-81.
7. León X, Szafranska J, Méndez JE. A case of necrotizing sialometaplasia. *Acta otorrinolaringologica espanola*. 2020;71(5):328-9.
8. Tandon A, Jaiswal R, Siddiqui S, Bordoloi B. Keratinizing pleomorphic adenoma: An unusual case report. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. 2018;22(Suppl 1):S69-s72.
9. Yorita K, Nakagawa H, Miyazaki K, Fukuda J, Ito S, Kosai M. Infarcted Warthin tumor with mucoepidermoid carcinoma-like metaplasia: a case report and review of the literature. *Journal*

of medical case reports. 2019;13(1):12.

10. Damjanov I, Skenderi F, Vranic S. Mammary Analogue Secretory Carcinoma (MASC) of the salivary gland: A new tumor entity. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2016;16(3):237-8.
11. Panchbhai AS. Primary squamous cell carcinoma of salivary gland: Report of a rare case. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2015;11(3):664.
12. Birkeland AC, Foltin SK, Michmerhuizen NL, Hoesli RC, Rosko AJ, Byrd S, et al. Correlation of Crtc1/3-Maml2 fusion status, grade and survival in mucoepidermoid carcinoma. *Oral oncology*. 2017;68:5-8.