

TÜKÜRÜK BEZİNİN MAMMARYAN ANALOGU SEKRETUAR KARSİNOM: NADİR BİR VAKA SUNUMU

A RARE CASE REPORT: MAMMARY ANALOGUE SECRETORY CARCINOMA OF THE SALIVARY GLAND
Baş Boyun Cerrahisi

Başvuru: 10.09.2022
Kabul: 18.11.2022
Yayın: 18.11.2022

Buğra Subaşı¹, Mehmet Hüseyin Metineren¹, Sema Köse¹, Seçkin Akbal¹

¹ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet

Tükürük bezi tümörleri arasında malign tümör insidansı benign kitlelere göre düşüktür. Malign tükrük bezi tümörleri tüm baş boyun kanserlerinin %3-4 ünü oluşturmaktadır. Tükürük bezleri arasında en yaygın tümör lokalizasyonu parotistir. Tümörögenезle ilişkili etiyojik faktörler halen aydınlatılmış değildir ancak beslenme, sigara ve alkol kullanımı, iyonize radyasyon maruziyeti ve genetik yatkınlık en çok suçlanan etkenlerdir. Semptom ve bulgular glandın lokalizasyonu ve minör ya da majör tükrük bezi tutulumuna göre değişmekle birlikte, çoğunlukla glandda ağrısız şişlik ile kendini göstermektedir. Tükürük bezinin sekretuar karsinomu yeni tanımlanmış bir antite olmakla birlikte morfolojik olarak memenin sekretuar karsinomuna eşdeğer, düşük dereceli, malign tümörlerden biridir. Tükürük bezinde oldukça nadir görülmektedir. Genellikle non invaziv seyreden tükrük bezinin sekretuar karsinomunda %90 oranında ETV6-NRTRK3 gen füzyonu bildirilmiştir ancak genetik varyantlar olabildiği ve varyantların daha agresif klinik seyir gösterdiği bilinmektedir. Bu olgu sunumunda, sağ parotis bezinde kitle nedeniyle tarafımıza başvurup operasyon sonucunda histopatolojik olarak sekretuar karsinom tanısı alan 19 yaşındaki kadın hastayı literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Memenin sekretuar karsinom analogu, tükrük bezi tümörleri parotis Baş boyun cerrahisi

Abstract

The incidence of malignant tumors is lower than benign masses among the salivary gland tumors. Malign tumors representing about %3-4 of all head and neck cancers. The most common tumor localisation is the parotid. Nutrition, smoking and alcohol abuse, radiation exposure and genetic factors are thought to related to tumorigenesis however etiologic factors are still not clear. Symptoms vary based on the localization of the gland and minor or major salivary gland involvement. Patients mostly present with painless swelling in the gland. Mammarian analogue secretory carcinoma (MASC) of salivary gland is new described entity, it is one of the low-grade malignant tumors morphologically equivalent to secretory carcinoma of the breast. It is very rare in the salivary gland. ETV6-NRTRK3 gene fusion has been reported at a rate of 90% in secretory carcinoma of the salivary gland, but it is known that there may be genetic variants furthermore it is shown that variants may present more aggressive clinical course. In this case report, in the light of the literature, we aimed to present a 19-year-old female patient who was operated for right parotid gland tumor and diagnosed with secretory carcinoma after histopathological examination.

Keywords: Mammary analogue secretory carcinoma, salivary gland tumors parotid Head and neck surgery

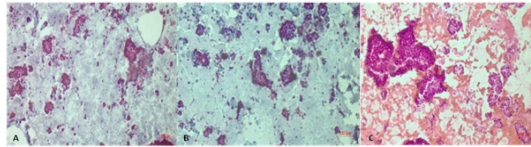
Giriş

Tükürük bezinin sekretuar karsinomu yeni tanımlanmış bir hastalık olmakla birlikte morfolojik olarak memenin sekretuar karsinomuna eşdeğer, düşük dereceli malign tümörlerden biridir. Morfolojik ve immunhistokimyasal (IHK) olarak meme dokusundaki sekretuar karsinoma benzerlik gösterir [1,2]. Tükürük bezinde oldukça nadir görülmektedir. Yakın zamanda yeni bir antite olarak tanımlanana kadar asinik hücreli tümör olarak tanı alan bu grup tümörlerin diğer benzer morfolojideki tanılardan ayrımı immunohistokimyasal yöntemlerle mümkündür [3].

Prognozu oldukça iyidir. Tümörün cerrahi sınırı negatif olacak şekilde eksizyonu, non metastatik tümörlerde yeterli tedavi olarak kabul edilmektedir. Literatürde %90 oranında ETV6-NRTK3 gen füzyonu bildirilmiştir. Ancak genetik varyantlar olabildiği ve varyantların daha agresif klinik seyir gösterdiği bilinmektedir [4-6].

Olgu Sunumu

Sağ kulak lobülü altında, parotid bölgede, ağrısız, hareketsiz ele gelen kitle farkedilen 19 yaşında kadın hasta, fakültemiz Kulak Burun Boğaz Hastalıkları kliniğine başvurdu. 2019 Eylül ve 2021 Şubat aylarında yapılan parotis bezi ultrasonlarında 19.5 mm den 21 mm çapa ulaşan, solid ve kistik komponentli, kaba mikrokalsifikasyonlar içeren heterojen hipoekoik bir lezyon tanımlandı. Elastografi incelemesinde 85,9 kPa değeri ile yüksek sertlike olması malignite yönünde değerlendirildi. Yapılan kontrastlı parotis MR görüntülemesinde ; sağ parotis gland yüzeyel lobu içerisinde 22x15 mm ebatlı, hafif heterojen, T2 hiperintens T1 serilerde yer yer hiperintens alanlar içeren fokal hipointens sahası bulunan; kontrastlı serilerde bu sahası kontrastlanan kitlesel lezyon dikkati çekmekte idi. Ultrason eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinin sonucunda ise hiperselüler görünüm ve papiller fragmanlar, onkositik hücrelerden oluşan tabakalar, köpüksü ve vakuollu eozinofilik sitoplazmalı hücreler, kalsifiye fragmanlar, fokal nükleer atipi, kristalin materyal izlenerek malignite ekarte edilememekte idi (Şekil 1).



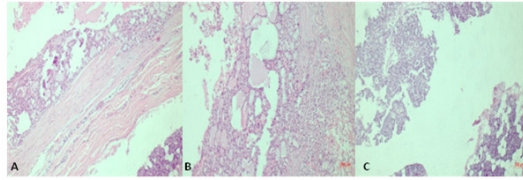
Şekil 1 : A: Makro ve mikro kistik alanlar, B: Kümeler halinde düşen hiperkromatik hücreler, C: Kolloid benzeri materyal içeren papiller paternde atipik hücreler

2021 Mart ayında parotis ultrason sonucu 2019 eylül ayı kitle çapı ile kıyaslanıp kitlenin giderek büyüdüğü de doğrulandıktan sonra hastaya süperfisiyal parotidektomi ameliyatı yapıldı. Patolojiye gönderilen doku yaklaşık olarak 4,5x4x2,5 cm boyutlarında dış yüzü gri - sarı renkli, nodüler görünümdeki sağ parotis bezi rezeksiyon materyaliydi (Şekil 2). Spesimenin kesitinde yaklaşık olarak 2,3 cm uzunluğunda kistik vasıfta lezyon dikkati çekti.



Şekil 2 : Süperfisiyal parotidektomi intraoperatif görüntüsü; en büyük çapı 4,5 cm olan süperfisiyal lob, içerisindeki kitle ile birlikte gözlenmekte.

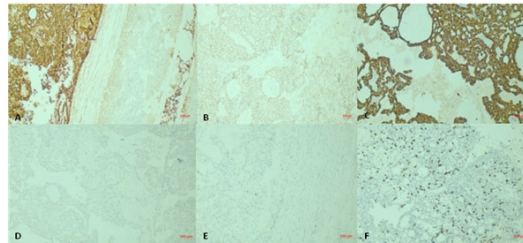
Mikroskopik olarak normal tükürük bezlerinden fibröz kapsül benzeri bir yapı oluşturularak sınırlandırılmaya çalışılmış daha eozinofilik bir ada dikkati çekti (Şekil 3A). Bu ada ilk bakışta tiroid dokusu morfolojisine benzese de kapsül benzeri yapı yer yer infiltre edilmiş hatta kapsül dışı normal tükürük bezi dokusuna invazyon göstermişti. Tümörün tamamında makro ve mikro boyutlarda kristal-kolloid benzeri eozinofilik sekret içeriği dikkati çekti (Şekil 3B). Lezyonun farklı alanlarında papiller, asiner benzeri ve daha solid alanlar izlendi (Şekil 3C).



Şekil 3 : A: Fibröz sınırı yer yer infiltre eden tümöral hücreler, B: Tiroide benzer eozinofilik kolloid materyal, C: Normal tükürük bezi ile papiller paternde tümör dokusu

Büyük büyütme alanında sitoplazmik sınırları belirsiz, eozinofilik sitoplazmalı, oval-yuvarlak nükleuslu hücreler gözlemlendi. Hücrelerin bazıları vakuollü sitoplazmalı ve nükleol belirginliği olan hücreler olup hafif pleomorfizm dikkati çekti. Mitoz yok sayılacak kadar az izlendi.

Geniş immunohistokimyasal boyama panelinin en önemlileri mamaglobin, GATA-3, CK7, S100, SOX-10 pozitif ve DOG-1, P40, P63, TTF-1, tiroglobin negatif gelerek mukoepidermoid karsinom, asinik hücreli karsinom, intraduktal karsinom ve polimorfik low grade adenokarsinom gibi benzer histomorfolojiye sahip tanılar arasında sekretuar karsinom tanısını kesin olarak doğruladı (Şekil 4).

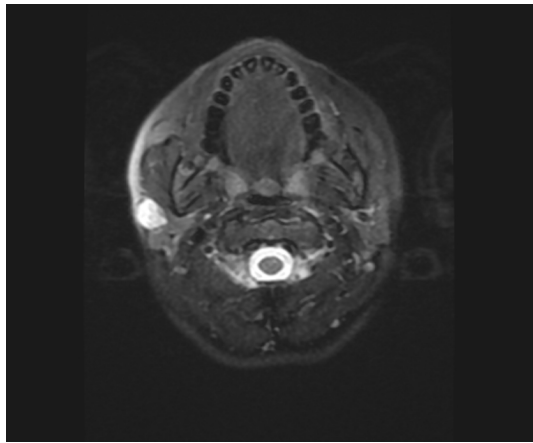


Şekil 4 : Mammogloblin (A), GATA3 (B), CK7 (C) pozitif; DOG 1 (D) VE P40 (E) negatif ve Ki67 (F) indeksi %20-30 olan hücreler

Hastamızda post operatif dönemde herhangi bir komplikasyon görülmeyp şifa ile taburcu edildi. 1. ay, 6. ay ve 1. yılda fizik muayene ve ultrason ile rutin kontrolleri yapılan hastamızın takiplerinde nüks bulgusuna rastlanmadı. Preoperatif MR görüntüleme kesitlerde aşağıdaki gibi gözlenen kitlesel oluşuma kontrol ultrasonlarda rastlanmadı (Şekil 5A-B).



Şekil 5A : MR T2 Sekans: Coronal kesitte kitlenin radyolojik görünümü



Şekil 5B : MR T2 Sekans: Aksiyal kesitte kitlenin radyolojik görünümü

Tartışma

Tükürük bezinin sekretuar karsinomu ilk olarak Skalova ve ark. tarafından 2010 yılında tanımlandı [1]. 2017'de Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı Baş Boyun Tümörleri 4. baskısında ilk olarak memenin sekretuar karsinom analogu (mammary analogue secretory carcinoma - MASC) olarak yerini aldı [2]. Bu tanımlamadan önce yanlış tanımlar olarak genellikle asinik hücreli karsinom, mukoepidermoid karsinom veya adenokarsinom olarak kabul edilmekte idi [3].

Tükürük bezinin sekretuar karsinomu %73 parotis bezinde, %7 submandibular bezde ve geri kalanı minör tükürük bezlerinde görülür. Çok daha nadir olarak nazal kavite ,deri, dudak, tiroid ve lakrimal glandda görülebilir [2,4].

Mikroskopik görüntüde tümör tipik olarak fibröz septa ile daha küçük segmentlere ayrılmış, iyi sınırlı, multilobule bir kitle lezyon olarak izlenir [5,6]. Tümör hücreleri eozinofilik pembe vakuollu sitoplazmalı, yuvarlak veziküler nükleuslu ve merkezi nükleollere sahip uniform hücrelerdir. Bu hücreler mikrokistik, kribriform, tübüler, papiller, foliküler (tiroid benzeri) veya solid adalar halinde düzenlenir. Genellikle bu hücrelerin mitotik aktiviteleri oldukça düşüktür. Makrokistik, mikrokistik ve tübüler yapılarda intarluminal eozinofilik sekresyon materyali izlenir [7]. Bu materyal genellikle PAS, alcian blue, MUC1, MUC4 ve müsikarmin ile pozitif boyanırlar [4,5]. Tümör

immünohistokimyasal olarak S 100, SOX10, mamaglobin, GATA 3, vimentin, GCDP-15 ile pozitif ve DOG1, CK 5/6, p40, p63 (bazen fokal pozitif) ile negatif boyanırlar [4-7].

Tükürük bezinin sekretuar karsinomunu low grade adenokarsinom, mukoeplidermoid karsinom, asiner hücreli karsinom ve intraduktal karsinomdan ayırmak gerekir.

Asiner hücreli karsinomda zimojen granüler bazofilik olarak görülürken sekretuar karsinomda ise eozinofilik sekresyon izlenir. Genellikle asiner hücreli karsinomda S100 ve mamaglobin negatiftir [3]. Mukoeplidermoid karsinomda skuamoid alanlar ve bazal benzeri intermediate hücreler izlenir. Skuamoid alanlar arasında intrasitoplazmik müsin içeren goblet hücreleri bulunur. Bu tümör P 63, CK5/6 pozitif iken S 100, SOX 10, mamaglobin negatiftir [4,5]. İntraduktal karsinomda interkale duktuslar ve apokrin morfolojiye sahip olup androjen reseptör, P63 ve HER 2 pozitifdir [8]. Adenokarsinomda intraluminal eozinofilik sekresyon materyali nadir görülürken genellikle bazofilik materyal izlenir ve P 63, S100, SMA pozitif olmasına karşın GATA 3, mamaglobin negatif beklenir [6]. Bizim olgumuzda da S 100, mamaglobin, GATA 3 pozitif iken P 63, CK5/6, EMA, SMA negatif gelerek tanımıza destek verdiler.

Tükürük bezinin sekretuar karsinomunda tedavi total eksizyondur. Genellikle prognoz iyi, nüks ve uzak metastaz ihtimali düşüktür. Ancak az da olsa nüksler, yüksek dereceli transformasyon ve ölüm bildirilmiştir [3,4]. Olgumuzda total eksizyona gidilmiş olup aradan geçen 12 ayda herhangi bir nüks ve metastaz tespit edilmemiştir.

Tükürük bezi sekretuar karsinomu genellikle iyi prognozlu düşük dereceli bir malignite olarak kabul edilir, primer tedavisi cerrahi eksizyondur ancak nadiren akciğer, plevra ve end organlara uzak metastazlar görülebilmektedir. Metastatik vakalarda tedavide radyoterapi ve kemoterapi seçenekleri gündeme gelmektedir. Literatürde sekretuar karsinomların %90 dan fazlasında ETV6-NTRK3 geni füzyonu görüldüğü bildirilmiştir[9]. NTRK-3 geni DNA replikasyonunda gerekli kinazları kodlamaktadır. Entrectinib in NTRK3 füzyonu pozitif memenin sekretuar karsinomunda etkinliğinin yüksek olduğu kanıtlanmıştır [10]. Son klinik araştırmalar NTRK3 gen füzyonuna sahip tükürük bezi sekretuar karsinom hastalarının da ileri evrelerde Entrectinib tedavisinin etkinliğinin yüksek olduğunu göstermiştir [11].

Kaynaklar

1. Skalova A, Vanecek T, Sima R, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:599-608.
2. Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head Neck Pathol.* 2017;11:55-67.
3. Akhtar Net al. Secretory Carcinoma Of Salivary Gland: A Clinopathological Analysis. *Med Coll Abbottabad.* 2020 Oct-Dec;32(4):481-486.
4. Alves LDB, de Melo AC, Farinha TA et al. A systematic review of secretory carcinoma of the salivary gland: where are we? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020 May 31;S2212-4403(20)30161-9
5. Damjanov I et al. Mammary Analogue Secretory Carcinoma (MASC) of the salivary gland: A new tumor entity. *Basic Med Sci.* 2016 Aug 2;16(3):237-8
6. Owosho AA, Tyler D, Summersgill KF. A clinicopathologic study of secretory carcinoma of minor salivary gland: a series of 4 cases and diagnostic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021 Apr;131(4):463-467.
7. Paudel D et al. Secretory Carcinoma of Minor Salivary Gland in Buccal Mucosa: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Pathol.* 2019 Mar 27;2019:2074504.
8. Hung YP, Jo VY, Hornick JL. Immunohistochemistry with a pan-TRK antibody distinguishes secretory carcinoma of the salivary gland from acinic cell carcinoma. *Histopathology.* 2019 Jul;75(1):54-62.

9. Bell D et al. Pan-Trk immunohistochemistry reliably identifies ETV6-NTRK3 fusion in secretory carcinoma of the salivary gland. *Virchows Arch.* 2020 Feb;476(2):295-305.
10. Janice Lu et al. Abstract PS11-28: Efficacy and safety of entrectinib in NTRK fusion-positive (NTRK-fp) breast cancer
11. Drilon A et al. What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC). *Ann Oncol.* 2016 May;27(5):920-6.