

# Polimorf Düşük Dereceli Adenokarsinom: Parotiste Nadir Görülen Bir Neoplazi Tipi

S. Zer Toros, Ç. Akkaynak, H. Kahve Noshari, A. Yaylacı, T. Gökçeer, O. Karaaslan

## Polymorphous Low-Grade Adenocarcinoma: A Rare Type of Parotid Neoplasm

Polymorphous low-grade adenocarcinoma is an unusual tumour that has been described as occurring in the minor salivary glands, particularly of the palate. It has also been called terminal duct carcinoma, lobular carcinoma, papillary low-grade adenocarcinoma and trabecular adenocarcinoma. Adenocarcinomas of the salivary glands are heterogenous group both in terms of histomorphology and clinical course and the pathologist can misdiagnose this tumor as pleomorphic adenoma or adenoid cystic carcinoma. As well, despite an infiltrative growth pattern, which frequently results in perineural invasion, this tumor has a low local recurrence rate and remarkable infrequency of local or distant metastasis. In order to provide appropriate therapy for polymorphous low-grade adenocarcinoma, oral head and neck surgeons must be familiar with this neoplasm. We describe a patient with polymorphous low-grade adenocarcinoma arising in the parotid gland that was originally diagnosed as pleomorphic adenoma in fine needle aspiration biopsy.

**Key Words:** Parotid gland, polymorphous low-grade adenocarcinoma.

## Özet

Polimorf düşük dereceli adenokarsinom özellikle palatumdaki minör tükürük bezlerini tutan nadir bir tümördür. Bu tümör aynı zamanda terminal duktus karsinomu, lobüler karsinom, papiller düşük dereceli adenokarsinom ve trabeküler adenokarsinom olarak da bilinmektedir. Tükürük bezlerinde gelişen adenokarsinomlar, histomorfoloji ve klinik gidiş açısından heterojen bir grubu oluştururlar ve patoloğlar tarafından yanlışlıkla pleomorfik adenom veya adenoid kistik karsinom olarak teşhis edilebilirler. Ayrıca, perinöral invazyona neden olabilecek infiltratif gelişme göstermesine rağmen, lokal rekürrens, lokal veya uzak metastaz oranları oldukça düşüktür. Polimorf düşük dereceli adenokarsinomu uygun şekilde tedavi edebilmek için, baş ve boyun cerrahlarının bu konuda bilgili olmaları gerekmektedir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde pleomorfik adenom olarak değerlendirilen, ancak polimorf düşük dereceli adenokarsinom olarak tanısı kesinleşen bu olgu yayına değer bulundu.

**Anahtar Sözcükler:** Parotis bezi, polimorf düşük dereceli adenokarsinom.

Turk Arch Otolaryngol, 2003; 41(4): 224-229

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2003; 41(4): 224-229

## Giriş

Polimorf düşük dereceli adenokarsinom (PDDA), öncelikle minör tükürük bezlerini tutan nadir bir tümördür. İntraoral tümörlerin %11'ini oluştururlar. Literatürde minör tükürük bezinde yerleşmiş 200'den fazla PDDA bildirilmiştir. Bunla-

rın %50'den fazlası palatumda, azalan sıklık derecesiyle de bukkal mukoza, retromolar alan, dudak ve dilde görülürler.<sup>1-4</sup>

PDDA, minör tükürük bezlerinin mukoeypidermoid karsinomundan sonra ikinci sıklıkta görülen tümörü olarak kabul edilmektedir. Ancak bugüne kadar majör tükürük bezlerini tutan olgu sayısı oldukça azdır.<sup>2</sup>

Tükürük bezi adenokarsinomları histomorfolojik ve klinik gidiş açısından heterojen bir grup oluşturur. 1983'ten önce bu tümör malign mikst tümör olarak bilinirdi.<sup>4</sup>

PDDA nispeten yeni bir sınıflamadır. PDDA terimi ilk defa minör tükürük bezlerinin başka türlü sınıflandırılmayan adenokarsinomaları için kullanıldı. 1984'te Evans ve Batsakis çok sayıda adenokarsinom olgusu inceleyerek, PDDA şeklinde önemli bir varyantı ortaya çıkardılar. Bu lezyon daha önce Freedman ve Lumerman tarafından lobuler karsinoma, ve Batsakis ve arkadaşları tarafından da terminal dukt karsinoma olarak bildirilmişti. Herkes tarafından kabul edilmese de bu tür lezyonlar PDDA olarak isimlendirildi.

PDDA'nın mikroskopik tanısında trabeküler, tübüler, solid, papiller ve kribriform büyüme patternleri görülebilir. Mikroskopik olarak birkaç paternden oluşması nedeniyle polimorf olarak isimlendirilir.<sup>2-5</sup>

Bu makalede, parotiste ince iğne aspirasyonunda pleomorfik adenom olarak değerlendirilen, postoperatif parotidektomi materyali polimorf düşük dereceli adenokarsinom olarak belirlenen bir olgu, nadir rastlanmasına karşın akıld tutulması gereken bir antite olması nedeniyle sunulmuştur.

### **Olgu Sunumu**

48 yaşındaki erkek hasta 14.09.2001 tarihinde, yaklaşık 1 senedir sol kulak altında yavaş büyüyen şişlik şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayene ile sol parotis kuyruğunda 3x2 cm boyutlarında, az hareketli, ağrısız ve sert kıvamlı bir kitle tespit edildi. Fasial sinirin bütün dalları klinik olarak intakt olarak gözlemlendi. Ağız içinde şişlik veya

servikal adenopatiye rastlanmadı. Yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucunda pleomorfik adenom ile uyumlu sitolojik bulgular saptandı. Preoperatif çekilen kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ile, sol parotis gland inferoposterior kısmında 3x2x2 cm boyutlarında, düzensiz kontürlü, IV kontrast madde sonrası belirgin olarak opaklaşan, posteriora periglandular yağlı dokuda invazyon ve incelmeğe yol açan solid kitle izlendi.

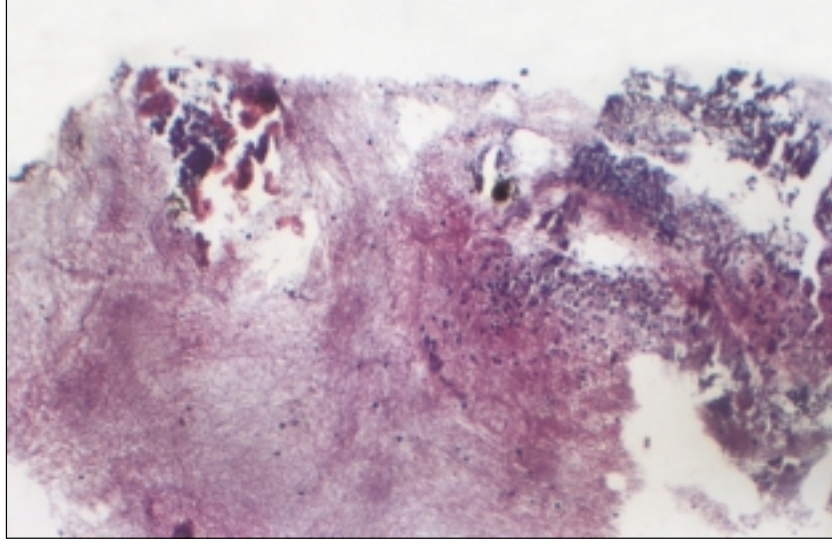
Hastaya fasial sinir korunarak süperfisiyal parotis lobektomi uygulandı. Postoperatif komplikasyon gelişmedi. Patolojide orta derecede differensiyel adenokarsinom olarak değerlendirildi. Bunun üzerine kesitlere ek immünohistokimyasal boyalar yapılması planlandı. Hasta sol parotis bölgesi ve sol üst boyunu içine alacak şekilde radyoterapi görmeye üzere onkoloji merkezine gönderildi. Hastanın 3 ayda bir kontrol muayeneleri yapılmakta olup, 16 aydır hastalığız olarak takip edilmektedir. Postoperatif 6. ve 12. ayda çekilen kontrol BT'lerinde rekürrens saptanmamıştır.

### **Patolojik bulgular**

İnce iğne aspirasyon biyopsisine ait materyal doğrudan lama yayılarak alkolde tespit edildikten sonra Papanicolau boyasıyla boyandı. Ayrıca materyal %50 alkol - %50 formalin karışımında tespit edildikten sonra hücre bloku hazırlandı. Hücre bloku rutin işlemlerden geçirilip, 5 µ kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen-eozin ile boyanarak incelendi.

Parotidektomi materyalinde, tümörün belirgin bir sınır göstermeksizin tükürük beziyle çevrelendiği izlendi. Tümöre ait örnekler rutin işlemlerden geçirildi. 5 µ'luk kesitler alındıktan sonra hematoksilen-eozin ile boyandı. Daha sonra seçilen parafin bloklara karsinoembriyjenik antijen (CEA) ve sitokeratin için boyama yapıldı.

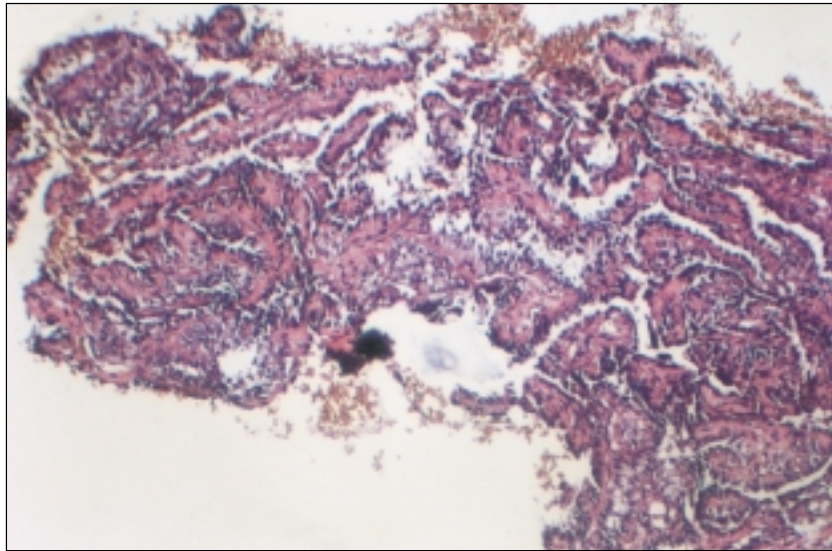
İnce iğne aspirasyon materyalinin sitolojik incelemesinde, hücreden fakir olduğu, bazı alanlarda miksoid bir stroma içerdiği, izlenen hücrelerin üniform yuvarlak çekirdekli yapıda olduğu görüldü (Resim 1). Hücre blokuna ait doku kesitlerinde fibroz bağ dokusunu çevreleyen tek sıralı yuvarlak veya alçak kolumnar epitel hücrelerinin oluşturduğu



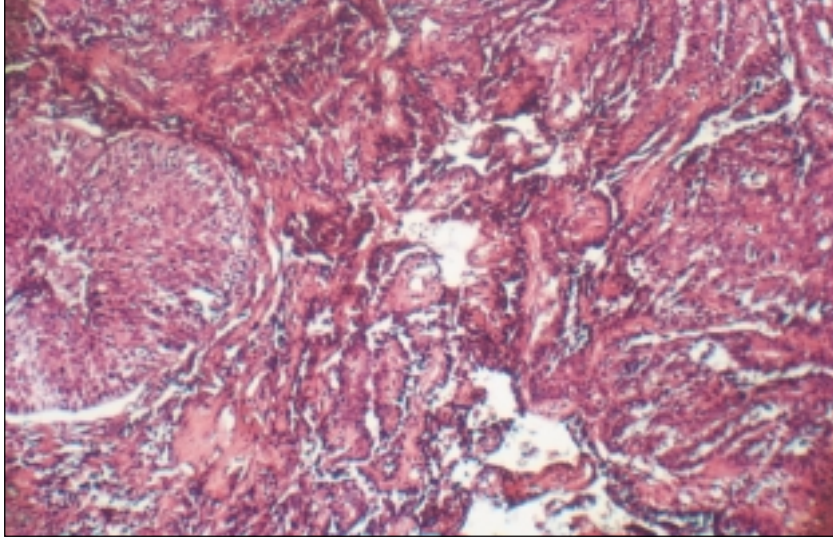
**Resim 1.** İİAB'de miksoid stroma arasında üniform yuvarlak epitel hücre kümeleri (PAP x100).

papiller yapılar görüldü (Resim 2). Bulgular ön planda pleomorfik adenom ile uyumlu olarak değerlendirildi. Eksizyon materyaline ait doku kesitleri incelendiğinde solid, tübüler, adenoid ve papiller gelişme paternleri birarada ve içiçe geçmiş olarak izlendi (Resim 3). Stromada hiyalinizasyon saptan-

dı. Perinöral invazyon, nekroz ve mitoz görülmedi. Tümörün çevre tükürük bezi içine doğru düzensiz odaklar halinde ilerlediği gözlemlendi. Tümör hücreleri oldukça üniform özellikte idi. İmmünohistokimyasal incelemede CEA ve sitokeratin için diffüz olarak pozitif boyanma saptandı (Resim 4).



**Resim 2.** İİAB'den hazırlanan hücre blokuna ait doku kesitinde papiller gelişme paterni (HE x100).



**Resim 3.** Tümör dokusunun papiller ve solid gelişme patternleri birlikte görülmektedir (HE x100).

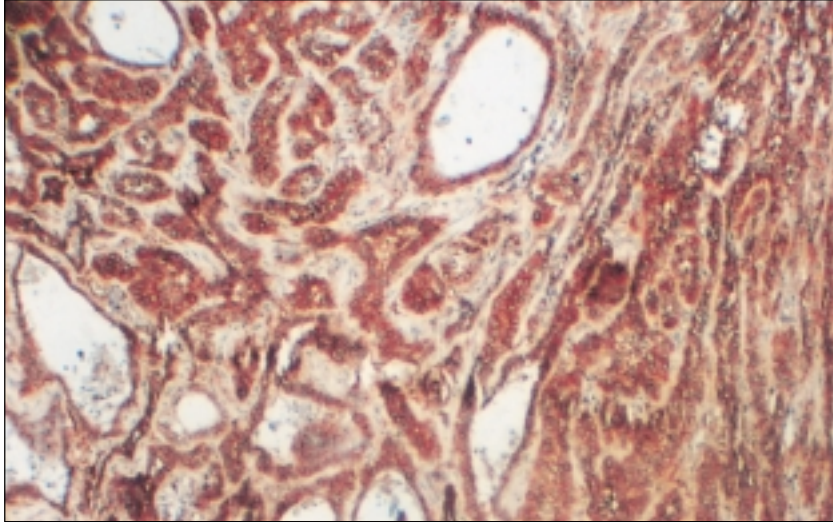
Olgu polimorf düşük dereceli adenokarsinom (PDDA) olarak değerlendirildi.

### **Tartışma**

1970 yılında Eneroth'un geniş serilerinde, parotis tümörlerinin %96'sı gerçek tükürük bezi tümörü

olup, bunların %78'i benign pleomorfik adenomlardır. Malign lezyonların insidansı %17'dir.<sup>5</sup>

PDDA, özellikle oral kavitede yerleşen minör tükürük bezlerinin tümörüdür. Karakteristik olarak yavaş büyür. Klinik olarak teşhis edilmeden uzun yıllar var oldukları bildirilmiştir. Ancak çoğunlukla



**Resim 4.** CEA için yaygın pozitif immünohistokimyasal boyanma görülmektedir. Aynı zamanda tübüler ve trabeküler gelişme patternleri dikkat çekmektedir (HE x100).

tümör damakta lokalize olduğundan nispeten erken tanınır ve tedavi edilir.<sup>2,5</sup>

PDDA aynı zamanda terminal dukt veya lobüler karsinom olarak da bilinir. İlk olarak 1983 ve 1985 yıllarında yeni bir antite olarak ortaya atıldı. Bundan önce bu neoplazmların çoğu benign tükürük bezi neoplazmı (pleomorfik adenom, monomorfik adenom) veya diğer malin tümörler olarak teşhis edilirdi.<sup>5,6</sup>

Hastalar ağrısız bir şişlik ile başvururlar. Çoğunlukla kadınlarda ve 23-94 yaşları arasında görülebilmektedir. Ortalama yaş 65'tir. Genellikle erken safhada farkedildikleri için boyutu 1.5 cm'in altındadır.<sup>1-5</sup>

Bu tümör parotis bezine lokalize olduğunda değişik sürelerde oluşan, farklı büyüklükteki, hassas kitleler şeklinde kendini gösterebilir. Fizik muayene ile genellikle pleomorfik adenom olarak değerlendirilebilir. Preoperatif teşhiste yardımcı olabilecek çeşitli metodlar önerilmiştir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi faydalı olmakla beraber deneyimli patoloğlara ihtiyaç duyar.<sup>2,7</sup>

PDDA'nın teşhisi hem patolog hem de klinisyen için zor olabilir. Bu tümör histolojik özellikleri pleomorfik adenom veya adenoid kistik karsinoma benzeyen nadir ve malin bir minör tükürük bezi tümörüdür. İnfiltratif gelişme patterni, kemik ve perinöral invazyon yapmasına rağmen, adenoid kistik karsinoma oranla iyi bir prognoza sahiptir. Fakat PDDA yanlışlıkla pleomorfik adenom olarak teşhis edilirse ciddi sonuçlara neden olabilir.<sup>4</sup>

Klinikte ve cerrahi sırasında bu tümörler iyi sınırlı olarak gözlenirler. Bu durum ise tümörün yanlışlıkla kapsüllü olarak zannedilmesine yol açar. Ancak mikroskopik incelemede çevre yapılara infiltrasyon alanları vardır.<sup>2,5,7</sup>

İnfiltratif büyüme patterni, sık perinöral invazyon ve nadir metastazlar olmasına rağmen PDDA benign sitolojiye sahiptir. Mitotik figürler azdır, nekroz neredeyse yoktur. Selüler veya nükleer polimorfizme rastlanılmaz. Tümör hücreleri solid, trabeküller, tübüler, papiller ve kribriform patternde dizilmiş olup, "Indian file" görünümü yani, neoplazmın periferinde, kollajen tabakaları arasında tek sıra epitel hücreleri veya küçük epitel adaları mevcuttur.

Perinöral ve vasküler boşluk invazyonu maligniteyi gösteren ek özelliklerdir. Birçok benign ve malign tükürük bezi neoplazmlarında ortak olan histopatolojik özellikler, bu neoplazmlarda da bulunur. Sekretuar materyal içeren duktlar ve kistik yapılar gözlenebilir. Kribriform alanlar adenoid kistik karsinom ile karışabilmesine neden olur.<sup>4,5</sup>

PDDA hyalinize, kondroid veya miksoid bir stromaya sahip olabilir. Miksoid bir stromanın yanı sıra düzgün çekirdek membranı olan, üniform yuvarlak epitel hücrelerinin varlığı, bizim olgumuzda olduğu gibi ince iğne aspirasyonu sırasında pleomorfik adenom ile karıştırılmasına neden olabilir. Mikroskopik incelemede tümörün infiltratif gelişimi malignite için en önemli özelliktir. Çok değişik histolojik patternin aynı tümörde izlenmesi, buna karşın hücrelerin üniform gelişimi PDDA tanısını akla getirmelidir. Tümörün değişik alanlarının örneklenmesi, ayırıcı tanıda önemli olabilecek farklı histolojik gelişme alanlarını ortaya çıkarabilir.<sup>1-5</sup>

Minör tükürük bezi pleomorfik adenomu sıklıkla kapsülsüz ve majör tükürük bezine göre daha selülerdir. Pleomorfik adenom PDDA gibi komşu doku ve sinir infiltrasyonu göstermez. Pleomorfik adenom duktal, anguler ve iğ şekillerinde olabilen miyoepitelial hücreler ile kolaylıkla teşhis edilebilir. Adenoid kistik karsinomalarda ise, psödotistikler içeren kribriform patternde tümör hücre adaları oluşturma eğilimi vardır.<sup>4</sup>

İmmünohistokimyasal incelemede özel boyaların akademik değeri vardır. Gnepp ve arkadaşlarına göre, karsinoembriyjenik antijen (CEA) ve epitelial membran antijenin (EMA) değişken boyanma patternleri PDDA'yı adenoid kistik karsinomdan ayırmada faydalı olabilir. Taniya yardımcı olabilecek diğer boyalar sitokeratin, S-100 protein, düz kas aktin ve glial fibriller proteindir. Bu boyalar ile pozitif boyanma mikroskopik tanıyı onaylar (A,G,E). Bizim vakamızda da CEA ve sitokeratin ile yaygın pozitif boyanma saptandı.

İzlenen PDDA olguları düşük oranda (%14-19) lokal rekürrens gösterir. Bölgesel metastaz %6 gibi daha düşük bir orandadır.<sup>2-4</sup>

Bu tümörün çevresindeki infiltratif özellik malign karakteri gösterir. Kas, kemik ve perinöral boşluk invazyonu da gösterebilir.<sup>2</sup>

Majör tükürük bezlerinde görülme sıklığı çok düşük olduğundan henüz standart bir tedavi şekli yoktur. PDDA'lı hastaların büyük bir bölümü geniş lokal eksizyonla tedavi edilir. Fakat bazı vakalar ek olarak radyoterapi gerektirebilir. Radyoterapi daha çok primer cerrahi esnasında teşhis edilen lenf nodu tutulumu varlığında kullanılabilir. Parotis tümörleri, genellikle fasial sinir korunarak yapılan süperfişiyal parotidektomi ile tedavi edilirler.<sup>2,4,5</sup> Hastamıza süperfişiyal parotidektomi ile beraber tümör lójuna ve servikal bölgeye radyoterapi uygulandı.

Literatürde majör tükürük bezlerinin PDDA tümörlerinde kemoterapi kullanıldığına dair bilgi yoktur. Parotiste lokal nüks tek bir olguda bildirilmiş ve geniş lokal eksizyon ile kontrol altına alınmıştır. Bölgesel veya uzak lenfatik metastaz hakkında literatür bilgisine rastlanmamıştır.<sup>2</sup>

5 yıllık postoperatif takip rekürrent hastalığı ekarte etmeye yeterli değildir. Bu nedenle PDDA olan hastalar hayatlarının geri kalanı boyunca yıllık takip edilmelidirler.<sup>5</sup> Bizim olgumuzun postoperatif 3 ayda bir muayeneleri yapıp, 6. ve 12. aylarda

kontrol BT'leri çekilmiştir ve 16 aydır rekürrens saptanmamıştır.

PDDA'nın ayırıcı tanısında pleomorfik adenom, monomorfik adenom ve adenokistik karsinom akıldan tutulmalıdır. Prognoz ve tedavideki farklılıklar nedeniyle, PDDA'nın teşhisinin doğru olarak yapılması büyük önem taşır.

#### **Kaynaklar**

1. **Miliauskas JR.** Polymorphous low-grade (terminal duct) adenocarcinoma of the parotid gland. *Histopathology* 1991; 19: 555-7.
2. **Barak AP, Grobbl MA, Rabaja DR.** Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the parotid gland. *Am J Otolaryngol* 1998; 19: 322-4.
3. **Ritland F, Lubensky I, LiVolsi VA.** Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the parotid salivary gland. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 1261-3.
4. **Norberg L, Dardick I.** The need for clinical awareness of polymorphous low-grade adenocarcinoma: a review. *J Otolaryngol* 1992; 21: 149-52.
5. **Vincent SD, Hammond HL, Finkelstein MW.** Clinical and therapeutic features of polymorphous low-grade adenocarcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 71: 41-7.
6. **Mark J, Dahlenfors R, Stenman G, Bende M, Melen I.** Cytogenetical observations in two cases of polymorphous low-grade adenocarcinoma of the salivary glands. *Anticancer Res* 1992; 12: 1195-8.
7. **Cocke EW.** Correlation of the histopathology and clinical management of parotid neoplasms. *Laryngoscope* 1975; 71: 19-21.

**İletişim Adresi: Dr. Sema Zer Toros**  
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
II. Kulak Burun Boğaz Kliniği  
Üsküdar - İSTANBUL  
Tel: (0216) 414 45 02 / 1745  
e-posta: semazertoros@hotmail.com