

## Submandibuler bezde epitelyal-miyoepitelyal karsinom: Olgu sunumu

### Epithelial-myoepithelial carcinoma of the submandibular gland: a case report

Dr. Alper Nabi ERKAN,<sup>1</sup> Dr. Nebil BAL,<sup>2</sup> Dr. Fatma ÇAYLAKLI,<sup>1</sup> Dr. Fikret KIROĞLU<sup>1</sup>

Epitelyal-miyoepitelyal karsinomlar nadir görülen, malign karakterli, düşük dereceli tükürük bezi tümörleridir. En sık parotis bezinde görülen bu tümörlerin submandibuler bezde gelişimi nadirdir. Boyun sol tarafında ağrısız şişlik yakınmasıyla başvuran 54 yaşındaki kadın hastanın KBB muayenesinde sol submandibuler bölgede düzgün yüzeyle şişlik saptandı. Bu şişlikten yapılan ince iğne aspirasyon sitolojisi malign epitelyal tümör metastazı olarak bildirildi ve boyun tomografisinde sol submandibuler bezde büyüme saptandı. Hastaya sol submandibuler bez eksizeyonu ile birlikte fonksiyonel boyun diseksiyonu yapıldı. Histopatoloji sonucu submandibuler bezin epitelyal-miyoepitelyal karsinomu olarak bildirilen ve bir adet lenf nodu metastazı saptanan hastaya ameliyat sonrası radyoterapi uygulandı. İki yıllık takiplerde hastada herhangi bir nükse rastlanmadı.

**Anahtar Sözcükler:** Ayırıcı tanı; miyoepitelyoma/patoloji; tükürük bezi tümörleri/patoloji; submandibuler bez neoplazileri/patoloji.

Epithelial-myoepithelial carcinomas are rare, low-grade, malignant salivary gland tumors. They are mostly seen in the parotid gland. The submandibular gland is a rare localization. A 54-year-old woman presented with a painless lump on the left side of the neck. Examination showed a mass with smooth surface in the left submandibular region. Fine needle aspiration cytology of the mass was reported as malignant epithelial tumor metastasis. Computed tomography of the neck showed left submandibular gland hypertrophy. Left submandibular gland excision with functional neck dissection was performed. The histopathological diagnosis was epithelial-myoepithelial carcinoma of the submandibular gland with one lymph node metastasis. Postoperative radiotherapy was administered. There was no evidence for recurrence during a two-year follow-up.

**Key Words:** Diagnosis, differential; myoepithelioma/pathology; salivary gland neoplasms/pathology; submandibular gland neoplasms/pathology.

Epitelyal-miyoepitelyal karsinom (EMK) tükürük bezlerinin nadir görülen malign tümörlerinden biridir.<sup>[1]</sup> İlk olarak Donath ve ark.<sup>[2]</sup> tarafından tanımlanmıştır. Adenomyoepitelyoma, glikojenden zengin adenom, glikojenden zengin karsinom, berrak hücreli adenom ve berrak hücreli karsinom gibi isimlerle adlandırılırken, 1991 yılında Dünya Sağlık Örgütü ta-

rafından tükürük bezi adenokarsinomunun bir alt tipi ve farklı bir oluşum olarak kabul edilerek yeni sınıflama sistemindeki yerini almıştır.<sup>[1,3-6]</sup>

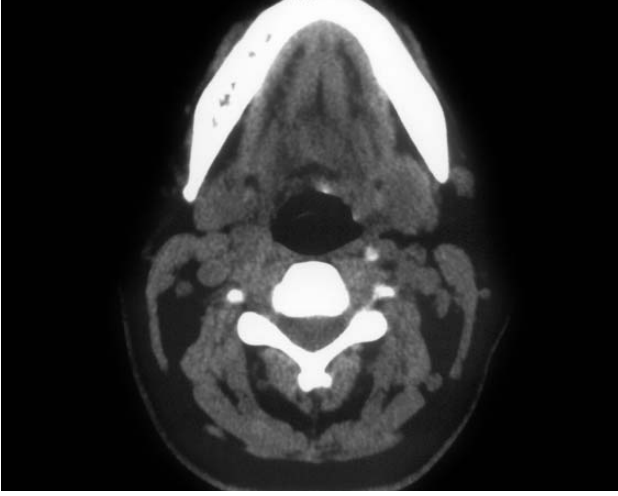
### OLGU SUNUMU

Elli dört yaşında kadın hasta yaklaşık altı aydır boynun sol tarafında bulunan, son zamanlarda bü-

◆ Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, <sup>1</sup>Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Patoloji Anabilim Dalı (Departments of <sup>1</sup>Otolaryngology and <sup>2</sup>Pathology, Başkent University, Adana Training and Research Center), Adana, Turkey.

◆ Dergiye geliş tarihi - 31 Ocak 2005 (Received - January 31, 2005). Yayın için kabul tarihi - 27 Haziran 2005 (Accepted for publication - June 27, 2005).

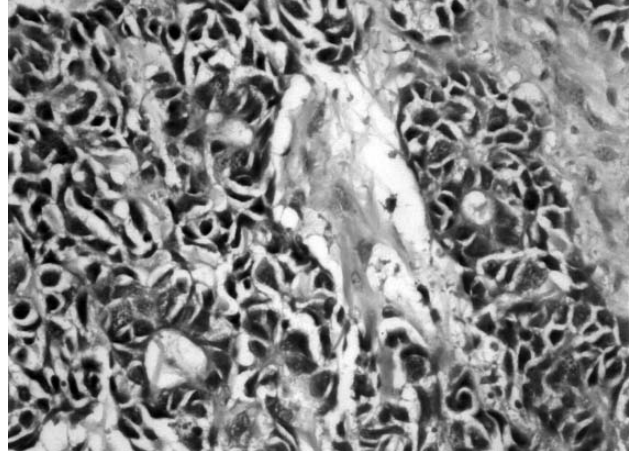
◆ İletişim adresi (Correspondence): Dr. Alper Nabi Erkan. Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Baraj Yolu, 1. Durak, 01110 Seyhan, Adana. Turkey. Tel: +90 322 - 458 68 68 / 2302 Faks (Fax): +90 322 - 459 26 22 e-posta (e-mail): alpernabierkan@yahoo.com



**Şekil 1** - Aksiyel plan boyun tomografisinde sol submandibuler bezde büyüme görülmekte.

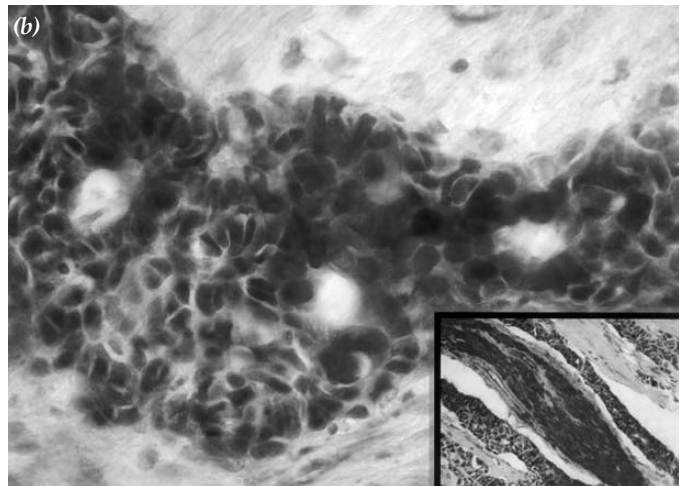
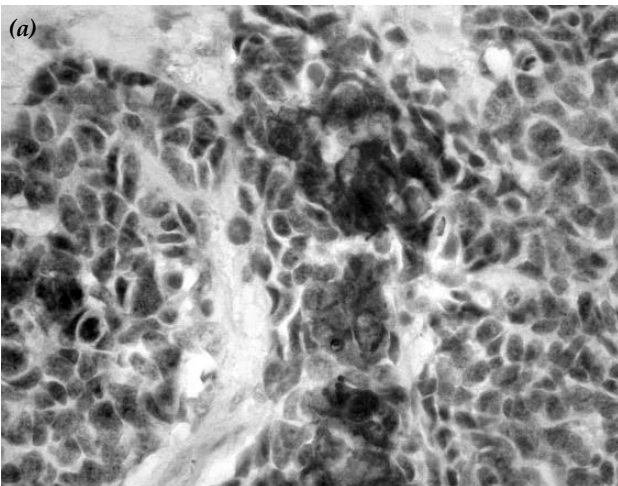
yüme gösteren ağrısız şişlik yakınmasıyla kliniğimize başvurdu. Öyküsünde herhangi bir sistemik hastalık yoktu. Baş-boyun muayenesinde boynun sol tarafında submandibuler bölgede solid bir kitle saptandı. Diğer KBB muayene bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde anormal bir bulguya rastlanmadı.

Boyundaki solid kitleden ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) ve boyun tomografisi istendi. İnce iğne aspirasyon materyalinin sitolojik incelemesinde büyük koheziv gruplar, psödopapiller ve az sayıda abortif glandüler yapılar oluşturan atipik epitelyal hücreler saptandı. Sitopatolojik tanı malign epitelyal tümör metastazı olarak bildirildi. Boyun tomografisinde sol submandibuler bezde büyüme saptandı



**Şekil 2** - Epitelyal-miyoeptelyal karsinom (H-E x 400).

(Şekil 1). Akciğerler, tiroid, meme, paranasal sinüsler ve abdominal organlar radyolojik incelemelerle, gastrointestinal sistem de panendoskopik yöntemle araştırılarak primer odak saptanmaya çalışıldı. Primer odak bulunmaması üzerine, sol submandibuler tükürük bezi de dahil edilerek sol fonksiyonel boyun diseksiyonu yapıldı. Ameliyat materyalinin makroskopik incelemesinde seviye I'de submandibuler bez içerisinde 2.5x2x2 cm boyutlarında gri renkli düzensiz sınırlı tümöral doku izlendi. Materyal %10'luk buffer formalin içerisinde tespit edildikten sonra örneklendi. Örnekler rutin tespit ve takip işlemlerinden geçirildi ve 4 mikronluk kesitler hazırlandı. Kesitler lam üzerine alındı. Hematoksilen-eozin boyalı preparatların ışık mikroskopik incelenmesinde, yer yer tükürük bezi içerisine ilerleyen, desmoplastik stroma içerisinde kordonlar, yuvalanmalar tarzında



**Şekil 3** - (a) Tümör hücrelerinde pankeratin ile pozitif membranöz boyanma (Pankeratin x 400). (b) Büyük resimde miyoeptelyal hücrelerde S-100 pozitifliği (S-100 x 400), küçük resimde perinöral invazyon (S-100 x 200).

infiltrasyon gösteren küçük duktal yapılar oluşturan atipik epitelyal hücreler ile bu duktal yapıların çevresinde ikinci bir hücre tabakası meydana getiren, bir kısmı şeffaf sitoplazmalı içsi veya yuvarlak sitoplazmalı miyoepitelyal hücrelerden meydana gelen neoplastik gelişim izlendi (Şekil 2). Perinöral ve lenfovasküler tümör invazyonu görüldü. Strepavidin-biotin kompleks yöntemi ile uygulanan pankeratin (Dako, Clone AE1/AE3, N1590, RTU) duktal yapılı oluşturan atipik epitelyal hücrelerde pozitif (Şekil 3a), S-100 (Dako, N1573, RTU) ise duktal yapıların çevresinde bulunan içsi hücrelerin bir kısmında pozitif boyandı (Şekil 3b). Histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgularla epitelyal-miyoepitelyal karsinom tanısı kondu. Boyun diseksiyon materyalinde seviye 3'te bir adet metastatik lenf nodu ile boyun diseksiyon materyalinin tamamında 38 adet reaktif lenf nodu saptandı. Ameliyat sonrası dönemde bir sorun bulunmayan hastaya yaklaşık altı hafta 4860 cGy dozunda boynun sol tarafına radyoterapi uygulandı. Yaklaşık iki yıllık izlemde hastada herhangi bir nükse rastlanmadı.

### TARTIŞMA

Epitelyal-miyoepitelyal karsinom tüm tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır.<sup>[1]</sup> Malign tükürük bezi tümörlerinin de %4.1'i EMK'dir.<sup>[7]</sup> En sık parotis bezinde görülmesine rağmen nadir olarak submandibuler tükürük bezi, ağız içi minör tükürük bezleri, nazal kavite, paranasal sinüsler, lakrimal bez, trakea ve bronşlarda da rastlanabilmektedir.<sup>[8-14]</sup> Hastaların %60'ı kadındır; sıklıkla 60-70 yaşlarında görülür.<sup>[8]</sup> Daha genç yaşta olan olgumuzda tümör submandibuler bezi tutmuştu.

Semptomlar nonspesifiktir. Başvuru nedeni genellikle ağrısız, giderek büyüyen şişliktir.<sup>[15]</sup> Tanıda radyolojik incelemelerden daha çok histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular değerlidir. Tükürük bezi büyümelerinde İİAS tanıya yardımcı olmakla birlikte, bu yöntemle EMK'nin pleomorfik adenom, monomorfik adenom ve adenoid kistik karsinomdan ayırıcı tanısını yapmak zordur.<sup>[16,17]</sup> Olgumuzda submandibuler bölgede lenf noduna uygulanan İİAS materyalinde malign epitelyal tümör metastazı saptanmış ancak tümörün primer yerleşimi hakkında yorum yapılamamıştır.

Histolojik olarak bu tümörler interkalar duktusları çevreleyen epitelyal ve miyoepitelyal hücreler-

den köken alır. Bu hücrelerin oluşumları kesin olarak bilinmemekle birlikte, kök hücreden, biri miyoepitelyal diğeri epitelyal olmak üzere iki yönde farklılaşma meydana geldiği öne sürülmüştür.<sup>[15]</sup> Bazı çalışmalarda interkalar duktusların minör tükürük bezlerinde olmaması ya da parotis bezindekilere göre kısa olması nedeniyle çoğu EMK'nin majör tükürük bezlerinde meydana geldiği belirtilmiş; parotis bezinde, submandibuler tükürük bezine göre daha sık görülmesi de interkalar duktuslardaki varyasyonlara bağlanmıştır.<sup>[14]</sup> Duktus etrafındaki epitelyal hücreler genellikle küboidal olup, miyoepitelyal hücreler geniş şeffaf sitoplazmalı, glukojen içeren fakat musin içermeyen hücrelerdir.<sup>[18]</sup> Bu hücresel yapılar mukoid ya da mukohiyalen stroma ile çevrilidir. Nükleer pleomorfizm ve mitoz oldukça nadirken, perinöral invazyon ve nekroz görülebilir. Tümör klasik olarak bifazik oluşum gösterirken, tümör içinde değişik derecelerde epitelyal hücre, miyoepitelyal hücre ya da stromal baskınlık görülebilir. Miyoepitelyal hücreler immünohistokimyasal olarak en iyi S100 proteini kullanılarak tanınırken, epitelyal hücreler sitokeratin aktivitesi ile tanınırlar.<sup>[19]</sup> Olgumuzun histopatolojik incelemesinde morfolojik bulgular epitelyal miyoepitelyal karsinom ile uyumluydu. Duktal yapıları meydana getiren epitelyal hücrelerde pankeratin, bu duktusların çevresinde bulunan miyoepitelyal hücrelerde de S-100 pozitifliği vardı.

Ayırıcı tanıda asinik hücreli karsinom, adenoid kistik karsinom, sebasöz karsinom ve metastatik renal hücreli karsinom akla getirilmelidir. Epitelyal-miyoepitelyal karsinomun en önemli ayırt edici özelliği bifazik hücre özelliğine sahip oluşudur.<sup>[19]</sup> Asinik hücreli karsinomda sekretuar granüllerin bulunması, adenoid kistik karsinomda kribriiform büyüme şekli olması ve aşırı infiltratif büyüme, sebasöz karsinomda şeffaf hücrelerde lipid damlacıklarının bulunması, metastatik renal hücreli karsinomda abdominal görüntülemelerde renal kitlenin görülmesi ile ayırıcı tanıya gidilebilir.<sup>[19,20]</sup>

Epitelyal-miyoepitelyal karsinom düşük dereceli olmasına rağmen lokal olarak agresif seyrederek geniş cerrahi eksizyon EMK için en iyi tedavi yöntemidir.<sup>[21]</sup> Adjuvan radyoterapi lokal nüksleri önlemede etkili olabilir.<sup>[15]</sup> Kemoterapinin etkinliği henüz kesin olarak bilinmemektedir.<sup>[19]</sup> Olgumuzda İİAS sonucunun malign epitelyal tümör metastazı olarak bildirilmesi üzerine submandibuler bez eksizyonu ile birlikte fonksiyonel boyun diseksiyonu yapıldı. Cer-



rahi materyalin histopatolojik incelemesinde lenf nodu metastazının da saptanması nedeniyle ek olarak radyoterapi uygulandı.

Epitelyal-miyoepitelyal karsinomda cerrahi ekizyonu takiben nüks %37 oranında iken, lenf nodu metastazına %17 oranında rastlanabilmektedir.<sup>[21]</sup> Büyük tümörlerde (>3-4 cm) nüks oranının yüksek olduğu, nükleer atipinin hücrelerin %20'sinden fazlasında bulunmasının da kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>[15,22]</sup>

Boyunda kitle ile başvuran hastalarda tükürük bezi tümörleri ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Farklı bir histolojik yapıya sahip olan ve nadir görülen bu tükürük bezi tümörü düşük dereceli olmasına karşın lokal olarak agresif seyrettiğinden uzun süreli yakın izlem gereklidir.

#### KAYNAKLAR

1. Seifert G, Sobin LH, editors. Epithelial-myoepithelial carcinoma. In: World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological typing of salivary gland tumours. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1991. p. 23-4.
2. Donath K, Seifert G, Schmitz R. Diagnosis and ultrastructure of the tubular carcinoma of salivary gland ducts. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the intercalated ducts. [Article in German] Virchows Arch A Pathol Anat 1972;356:16-31.
3. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of the salivary glands. In: Rosai J, Sobin LH, editors. Atlas of tumor pathology. Series 3. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1995. p. 228-238, 268-281.
4. Fonseca I, Soares J. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary glands. A study of 22 cases. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1993;422:389-96.
5. Noel S, Brozna JP. Epithelial-myoepithelial carcinoma of salivary gland with metastasis to lung: report of a case and review of the literature. Head Neck 1992;14:401-6.
6. Arora VK, Misra K, Bhatia A. Cytomorphologic features of the rare epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary gland. Acta Cytol 1990;34:239-42.
7. Palmer RM. Epithelial-myoepithelial carcinoma: an immunocytochemical study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985;59:511-5.
8. Tralongo V, Daniele E. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary glands: a review of literature. Anticancer Res 1998;18(1B):603-8.
9. Tas A, Yagiz R, Altaner S, Koten M, Karasalioglu AR. A case of epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2003;10:171-4.
10. Nistal M, Garcia-Viera M, Martinez-Garcia C, Paniagua R. Epithelial-myoepithelial tumor of the bronchus. Am J Surg Pathol 1994;18:421-5.
11. Ostrowski ML, Font RL, Halpern J, Nicolitz E, Barnes R. Clear cell epithelial-myoepithelial carcinoma arising in pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. Ophthalmology 1994;101:925-30.
12. Horinouchi H, Ishihara T, Kawamura M, Kato R, Kikuchi K, Kobayashi K, et al. Epithelial myoepithelial tumour of the tracheal gland. J Clin Pathol 1993;46:185-7.
13. Luna MA, Batsakis JG, Ordonez NG, Mackay B, Tortoledo ME. Salivary gland adenocarcinomas: a clinicopathologic analysis of three distinctive types. Semin Diagn Pathol 1987;4:117-35.
14. Kaneko H, Muramatsu T, Ogiuchi H, Shimono M. Epithelial-myoepithelial carcinoma arising in the submandibular gland: a case report with immunohistochemical study. J Oral Maxillofac Surg 2000;58:98-102.
15. Corio RL, Sciubba JJ, Brannon RB, Batsakis JG. Epithelial-myoepithelial carcinoma of intercalated duct origin. A clinicopathologic and ultrastructural assessment of sixteen cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1982;53:280-7.
16. Cramer H, Layfield L, Lampe H. Fine needle aspiration of salivary gland lesions. In: Schmidt WA, editor. Cytopathology annual. New York: Williams & Wilkins; 1993. p. 181-206.
17. Deere H, Hore I, McDermott N, Levine T. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland: a case report and review of the cytological and histological features. J Laryngol Otol 2001;115:434-6.
18. Batsakis JG, el-Naggar AK, Luna MA. Epithelial-myoepithelial carcinoma of salivary glands. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992;101:540-2.
19. Lau DP, Goddard MJ, Bottrill ID, Moffat DA. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland. An unusual cause of ear canal stenosis. J Laryngol Otol 1996;110:493-5.
20. Kaya S. Tükürük bezi hastalıkları. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1997.
21. Simpson RH, Clarke TJ, Sarsfield PT, Gluckman PG. Epithelial-myoepithelial carcinoma of salivary glands. J Clin Pathol 1991;44:419-23.
22. Hamper K, Brugmann M, Koppermann R, Caselitz J, Arps H, Askensten U, et al. Epithelial-myoepithelial duct carcinoma of salivary glands: a follow-up and cytophotometric study of 21 cases. J Oral Pathol Med 1989;18:299-304.