



Warthin Tümöründe Müsinöz Metaplazi

Mucinous Metaplasia in Warthin Tumor

Ceren Enç¹ , Esra Canan Kelten Talu^{1,2} , Ülkü Küçük^{1,2} 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Warthin tümörü (WT) ikinci en sık benign tükürük bezi tümörüdür ve en sık parotiste yerleşir. Literatürde WT'ünde müsinöz metaplazi (MüM) ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca yakın zamanda tanımlanan "WT benzeri mucoepidermoid karsinom (MEK)" ile WT'de MüM ayrımı da özel bir önem arz etmektedir. Burada 50 vakalılık WT serimizde MüM değerlendirilmiş, kantitatif olarak skorlanmış ve MüM'nin klinik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde WT tanısı alan 50 olgu çalışmaya alındı. Olgulara ait hemotoksilen eozin (H&E) kesitler tekrar değerlendirildi. MüM izlenen olgulara müsikarmen histokimyasal boyası uygulanarak metaplazi derecelendirildi. Derecelendirme; mukus hücrelerin dağılımı (<10, ≥10 hücre grubu), kolumnar hücrelere göre yüzdesi (<1%, ≥1-5%, ≥5%) ve x100 büyütmedeki mukus hücre sayısına (<50, ≥50) göre yapıldı ve puanlamaya göre hafif, orta, şiddetli şeklinde gruplandırıldı.

Bulgular: Toplam 50 olgunun 14'ü (%28) kadın, 36'sı (%72) erkekti. Olguların yaş ortalaması 61.3 idi. Olguların 18'inde (%36) MüM mevcuttu. Metaplazi tümörlerin 13'ünde (%72) hafif, 4'ünde (%23) orta, birinde (%5) şiddetli olarak derecelendirildi. Bu olguların 14'ü (%78) erkek, 4'ü (%22) kadındı. Cinsiyet ile MüM varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. MüM derecesi ile cinsiyet arasındaki ilişki tekrar değerlendirildi. Buna göre erkeklerin 12'si hafif, 1'i orta, 1'i şiddetli, kadınların 1'i hafif, 3'ü orta şiddetli olarak derecelendirildi. İstatistiksel olarak MüM derecesi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki görüldü (p=0.040). Yaş ve tümör boyutu ile MüM varlığı arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Olgulara operasyon öncesi ince iğne aspirasyon yapılması ve tümör odak sayısı ile MüM varlığı arasında da anlamlı istatistiksel ilişki görülmedi.

Sonuç: WT de MüM varlığı değişken oranlarda izlenmekte olup rutin incelemeler sırasında rahatlıkla gözden kaçabilmektedir. Özellikle yoğun MüM izlenen tümörlerde, WT ile örtüşen morfolojik özelliklere sahip "Warthin benzeri mucoepidermoid karsinom" ayırıcı tanıya alınmalı ve gerekirse moleküler incelemeler ile desteklenmelidir.

Anahtar Sözcükler: Warthin tümörü; müsinöz metaplazi; mucoepidermoid karsinom

26-30 Ekim 2022 tarihleri arasında "31. Ulusal Patoloji Kongresi"nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

ABSTRACT

Aim: Warthin tumor (WT) is the second most common benign salivary gland tumor and is most commonly located in the parotid. There is a limited number of studies in the literature on mucinous metaplasia (MUM) in WT. In addition, the distinction between the recently described "WT-like mucoepidermoid carcinoma (MEC)" and MUM in WT is of particular importance. Here, in our WT series of 50 cases, MU was evaluated, scored quantitatively, and the relationship of MU with clinical parameters was investigated.

Materials and Methods: Fifty cases diagnosed with WT in our hospital were included in the study. Hematoxylin eosin (H&E) sections of the cases were re-evaluated. Metaplasia was graded by applying mucicarmen histochemical stain to cases with MUM. Rating; The distribution of mucous cells (<10, ≥10 cell groups) was based on the percentage of columnar cells (<1%, ≥1-5%, ≥5%) and the number of mucus cells at x100 magnification (<50, ≥50) and according to scoring grouped as mild, moderate, and severe.

Results: Of the total 50 cases, 14 (28%) were female and 36 (72%) were male. The mean age of the cases was 61.3. MUM was present in 18 (36%) of the cases. Metaplasia was graded as mild in 13 (72%), moderate in 4 (23%) and severe in one (5%) tumors. Of these cases, 14 (78%) were male and 4 (22%) were female. There was no statistically significant relationship between gender and the presence of MUM. The relationship between the degree of MUM and gender was re-evaluated. Accordingly, 12 of the men were graded as mild, 1 of them moderate, 1 of them severe, 1 of the women as mild and 3 of them as moderate. A statistically significant correlation was found between the degree of IMI and gender (p=0.040). No significant correlation was observed between age and tumor size and the presence of MUM. There was no statistically significant correlation between preoperative FNA and the number of tumor foci and the presence of MUM.

Conclusion: The presence of MUM in WT is observed at variable rates and can easily be overlooked during routine examinations. Especially in tumors with intense MUM, "Warthin-like mucoepidermoid carcinoma" with morphological features overlapping with WT should be included in the differential diagnosis and supported by molecular studies if necessary.

Keywords: Warthin tumor; mucinous metaplasia; mucoepidermoid carcinoma

Giriş

Warthin tümörü (WT) ikinci en sık benign tükürük bezi tümörüdür ve en sık parotiste izlenir (1). Erkek cinsiyette ve ileri yaşta daha sık görülür (1). Patogenezi net olmamakla beraber tükürük bezi içinde ve çevresinde yer alan lenf nodlarında heterotopik yerleşen tükürük bezi duktuslarından kaynaklandığı görüşü en çok kabul gören teoridir (2). Metaplastik WT nadir olup literatürde insidansı %0-7,6 arasında değişmektedir (3). WT'de sıklıkla skuamöz metaplazi izlenmekte olup bunun özellikle dolaşım bozukluğuna ya da öncesinde yapılan ince iğne aspirasyonuna sekonder geliştiği düşünülmektedir (2,3). WT'de müsinöz metaplazi (MüM) görülme sıklığı ile ilgili literatürde veriler oldukça değişkendir. Ayrıca son yıllarda tanımlanan "WT benzeri mukoeypidermoid karsinom (MEK)" ile MüM gösteren WT ayrımının yapılması gerektiği de akılda tutulmalıdır. Biz burada WT olgularımızda MüM varlığını, saptanan metaplaziyi kantitatif olarak derecelendirmeyi ve klinik parametreler ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan onay alındı (karar no:2022/08-15). Kliniğimizde 2018-2022 yılları arasında WT tanısı alan 50 hasta çalışmaya alındı. Patoloji raporları taranarak, olguların yaş, cinsiyet, tümör boyutu, yerleşim yeri ve tümör odak sayıları kaydedildi. Birden fazla tümör varlığında en büyük tümör odağının çapı göz önüne alındı. Patoloji arşivinden çıkarılan olgulara ait hemotoksilen eozin (H&E) kesitler tekrar değerlendirilerek tümörde saptanan skuamöz metaplazi ve MüM kaydedildi. MüM saptanan olgulara müsikarmen histokimyasal boyası da uygulanarak metaplazi derecelendirildi. Derecelendirmede; mukus hücrelerin dağılımı (<10, ≥10 hücre grubu), mukus hücrelerinin kolumnar hücrelere göre yüzdesi (<%1, ≥%1-5, ≥%5) ve X100 büyütmedeki mukus hücre sayısı (<50, ≥50) belirlenerek puanlandırıldı. Puanlamaya göre tümörler, MüM izlenmeyen, hafif, orta, şiddetli olarak gruplandırıldı (Tablo 1).

İstatistiksel analizde; Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Veriler ile MüM ve şiddeti arasındaki ilişki Chi-square analizi ile değerlendirildi. P <0.05 değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Elli olgunun 14'ü kadın, 36'sı erkekti. Olguların yaş ortalaması 61,3 (42-77) idi. Tümörlerin tümü parotis bezi yerleşimli idi. Tümörlerin 27'si (%54) tek nodül olarak izlenirken 23'ü (%46) çok odaklı idi. Ortalama tümör çapı 3,38cm (1-8,2cm) idi. Olguların 46'sına (%72) operasyon öncesi ince iğne aspirasyon (İİA) işlemi uygulanmıştı. Veriler Tablo 2'de özetlendi.

Olgulara ait H&E kesitler tekrar değerlendirildiğinde olguların 12'sinde skuamöz metaplazi, 18'inde (%36) MüM saptandı (Resim 1). MüM saptanan olguların birisi dışında operasyon öncesi İİA hikayesi mevcuttu. Olguların 14'ü (%77.8) erkekti, yaş ortalamaları 61,1 (42-

75) idi. Ortalama tümör çapı 3,87cm (1,3-6,5cm) idi ve 10'u (%55,6) tek nodül olarak gelişmişti. Olguların yedisinde (%38,8) MüM yanı sıra skuamöz metaplazi de mevcuttu (Tablo 2). MüM ile cinsiyet, tümör boyutu, tümör nodül sayısı ve skuamöz metaplazi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi (sırasıyla p=0,495, p=0,086, p=0,869, p=0,064).

Tablo 1: Mukus hücrelerinin sayısı ve dağılımına göre puanlama

Mukus hücre sayısı ve dağılımı	Puanlama
Mukus hücre dağılımı	
Tek hücre veya <10 hücre	1
En az bir büyük grup >10 hücre	2
X100 büyütmede maksimum mukus hücre sayısı	
< 50 hücre	1
≥ 50 hücre	2
Mukus hücrelerinin total kolumnar hücrelere yüzdelik oranı	
< %1	1
≥1-%5	2
≥%5	3
Skorlama	
MüM yok	0
Hafif	3-4
Orta	5
Şiddetli	6-7

Tablo 2: Olguların klinikopatolojik özellikleri

Veriler	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	14 (%28)
Erkek	36 (%72)
Yaş ortalaması	61,3 (42-77)
Ortalama tümör çapı	3,38cm (1cm-8.2cm)
Tümör Nodül Sayısı	
Tek nodül	27 (%54)
>1 nodul	23 (%46)
Öncesinde İİAB	
Var	46 (%92)
Yok	4 (%8)
Skuamöz Metaplazi	
Var	12 (%24)
Yok	38 (%76)
Müsinöz metaplazi	
Var	18 (%36)
Yok	32 (%64)

Olgularda saptanan MüM kantitatif olarak skorlandığında; tümörlerin 13'ünde hafif, dördünde orta ve birisinde şiddetli olarak derecelendirildi (Resim 2). MüM derecesi ile cinsiyet arasındaki ilişki tekrar değerlendirildiğinde erkek olgularda tümörde izlenen MüM'in 12'si hafif, biri orta, biri şiddetli iken dört kadın olguda izlenen MüM'in birinin hafif, üçünün orta şiddette olduğu görüldü. İstatistiksel olarak MüM derecesi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki görüldü ($p=0,040$) (Tablo 3).

Tablo 3: MüM izlenen olgulardaki klinikopatolojik özellikler (MüM: Müsinöz Metaplazi)

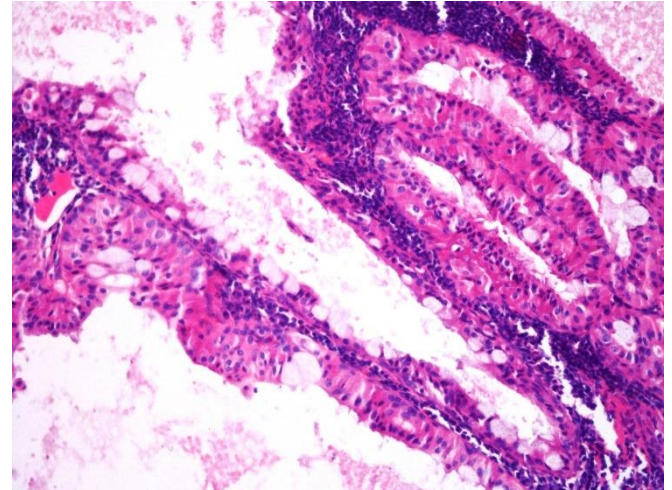
MüM izlenen olgular	n (%)	P
Cinsiyet		
Erkek	14 (77,8)	0,495
Kadın	4 (22,2)	
Tümör nodül sayısı		
Tek nodül	10 (55,6)	0,089
>1 nodül	8 (44,4)	
Öncesinde İİAB		
Yok	1 (5,6)	0,633
Var	17 (94,4)	
MüM şiddeti		
Hafif	13 (72,2) (12 erkek, 1 kadın)	0,040
Orta	4 (22,7) (1 erkek, 3 kadın)	
Şiddetli	1 (5,5) (erkek)	
MüM + Skuamoz Metaplazi izlenen olgular	7 (38,8)	0,064

Tartışma

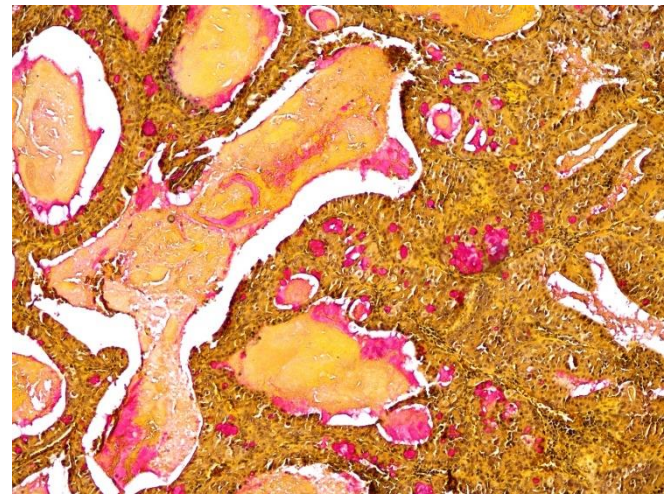
Warthin tümöründe MüM ilk olarak 1953'te Foote ve Frazell tarafından tanımlanmıştır (5). Literatürde MüM oranı %2-27 arasında değişmektedir (3). Müsinöz metaplazinin kist içeriğinde lokal immün yanıtı bağlı olarak gelişen fizyolojik adaptif bir süreç olabileceği öne sürülmektedir (2). Normal tükürük bezi kanallarında da MüM'ün gözlenebilmesinin, bu hipotezi desteklediği söylenmektedir (2,6). Bununla beraber bazı araştırmacılar iskemik tükürük bezi dokusunda skuamoz metaplazi ile beraber MüM'in görülebildiğini ve buradan yola çıkarak WT'de izlenen MüM'nin iskemiye sekonder gelişebileceğini ileri sürmektedir (3).

Müsinöz metaplazinin literatürdeki ilk kantitatif değerlendirilmesi Zhang ve ark tarafından yapılmıştır. Buna göre 29 vakadan oluşan WT serilerinde MüM'yi mukus hücrelerinin dağılımı ve yüzdelik oranına göre

puanlayarak total bir skor elde etmiş ve MüM'i yok, hafif, orta ve şiddetli şeklinde gruplandırmışlardır (2).



Resim 1: Müsinöz metaplazi varlığı gösteren Warthin tümörü olgusu, (HEX400)



Resim 2: Müsikarmen histokimyasal boyanması ile şiddetli dereceli olarak skorlanan müsinöz metaplazi, (MüsikarmenX200)

Çalışmalarında olguların %83'ünde MüM izlediklerini ve bunun da yaklaşık yarısının (15 olgu, %52) hafif şiddette MüM olduğunu bildirmişlerdir. Kalan olguların %17'sinde orta (n:5), %14'ünde şiddetli (n:4) MüM izlerken, %17'sinde (n:5) ise mukus hücrelerinin görülmediği bildirilmişlerdir. Literatüre oranla çok yüksek oranda saptanan MüM'nin nedenini, tüm olgulara, mukus hücrelerini boyayan, müsikarmen histokimyasal boyamasını uygulamalarına ve bu sayede hafif şiddetteki olguların dahi atlanmamasına bağlamışlardır. Aynı çalışmada H&E değerlendirmede, daha rahat göze çaracak olan, orta ve şiddetli MüM sadece göz önüne alındığında ise oranın %83'ten %31'e düşeceği bildirilmiştir (2). Bizim çalışmamızda 50 olgunun sadece birisinde şiddetli MüM varlığı raporda bildirilmişti. Bu olguda izlenen MüM şiddetli derecedeydi. Tümörlerin sadece H&E kesitlerinin daha dikkatli değerlendirilmesi ile 17 olgumuzda MüM varlığı saptandı. MüM saptanan olgulara uygulanan müsikarmen histokimyasal boyaması ile bu olguların 13'ü hafif, dördü orta ve biri şiddetli olarak derecelendirildi.

Zhang ve ark, MüM ile yaş ve cinsiyet arasında herhangi bir ilişki saptamadıklarını bununla beraber artan tümör boyutu ile MüM arasında anlamlı bir ilişki izlediklerini bildirmişlerdir (2). Araştırmacılar bu sonucu tümörlerin büyük boyuta ulaşmasına kadar geçen sürenin uzunluğuna bağlı olabileceğini, bu sayede tümörde ikincil dejeneratif değişikliklere yatkınlığın artabileceğini öne sürmüşlerdir (2).

Bizim 50 vakalık WT serimizde de yaş ortalamaları ve ortalama tümör boyutu MüM izlenen ve izlenmeyen grupta birbirine oldukça yakın olduğu görüldü (yaş; 61,3 / 61,1, boyut; 3,38 cm / 3,87 cm). Çalışmamızdaki 36 erkek olgunun 14'ünde (%38.8), 14 kadın olgunun 4'ünde (%28,5) MüM görüldü. Serimizde MüM'in erkek cinsiyette biraz daha fazla izlendiği görülmekle beraber bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,495). İzlenen MüM skorlamasında ise erkeklerde izlenen MüM'inin büyük çoğunluğunun hafif şiddette olduğu (%85,7), sayıca az olmakla beraber MüM izlenen dört kadının üçünde metaplazinin orta şiddette (%75) olduğu dikkati çekti. Cinsiyet ile MüM şiddeti arasında izlenen bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi (p=0,040)

Histopatolojik olarak WT; lenfoid stromadan zengin, iki katlı onkositik epitel ile dōşeli duktal, papiller ve kistik yapılanma gösterebilen, oldukça tipik görünüme sahip benign tükürük bezi tümörü olarak tanımlanmaktadır (1). Bununla beraber son on yılda literatürde WT benzeri morfolojiye sahip, fakat genetik çalışmalar ile tipik gen füzyonları saptanan olguların bildirilmesi araştırmacıları bu konuya yönelmiştir (7,8). Skalova ve ark. 76 vakalık tükürük bezi tümörü serisinde izlenen 16 metaplastik WT'ün hiçbirisinde CRTC1-MAML2 ve CRTC3-MAML2 füzyonunun saptanmadığını bildirmiştir (9). Garcia ve ark'nın, 2011 yılında yayınlanan, 14 onkositik MEK vakasında MAML2 gen rearanjmanını değerlendirdikleri çalışmalarında ise WT benzeri lenfoid stromanın izlendiği beş olgunun dördünde, MECT1-MAML2 gen füzyonu saptadıklarını bildirmişler ve bu tip olgular için "Warthin benzeri onkositik MEK" terimini kullanmayı önermişlerdir (4). Ishibashi ve ark. 2015 yılında, 15 metaplastik WT'ünün beşinde CRTC1-MAML2 füzyonu saptadıklarını ve füzyonun tüm epitel hücrelerinde mevcut olduğunu, bu olguların yaş ve cinsiyetlerinin MEC ile daha uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada bu tip olguların "WT benzeri MEK" olarak isimlendirilmesini önermişlerdir. "Warthin benzeri MEK" kabul edilmesi ile beraber WT'de MAML2 yeniden düzenlenmesi ile ilgili tartışmalar da bir çözüme ulaşmıştır. Ishibashi ve ark, füzyon pozitif ve füzyon negatif metaplastik WT'de, mikroskopik olarak metaplastik epitel morfolojisinin neredeyse ayırt edilemez olduğunu fakat WT için tipik olan iki katlı onkositik epitel morfolojisinin füzyon negatif olgularda tümörün bir alanında mutlaka bulunduğunu, füzyon pozitif tümörlerde ise bunu hiç izlemediklerini bildirmişlerdir (10).

Bununla beraber Garcia ve ark çalışmalarında bu tip iki tabakalı geçişlerin füzyon pozitif tümörlerde de görülebildiğini ve ayırmda p63 immunohistokimyasal belirleyicisi ile intermediate hücrelerin plak benzeri proliferasyonunun gösterilmesinin ayırmda yardımcı

olabileceğini söylemişlerdir (4). Çalışmamızda izlediğimiz bir olguda şiddetli derecede MüM mevcuttu. Bu olgu 73 yaşında erkek cinsiyette olup saptanan tümör 6,5 cm çapında idi. Mikroskopik incelemede MüM odakları dışındaki tümör alanlarında, WT için tipik olan iki tabakalı onkositik epitel ile dōşeli görünüm mevcuttu.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; Müsikarmen histokimyasal belirteci, tüm seriye değil sadece H&E boyalı kesitlerde MüM tespit edilen tümörlere, MüM'nin şiddetini tespit etmek için, uygulanmıştır. Ayrıca şiddetli MüM saptanan bir olguya genetik analiz yapılmamıştır.

Sonuç olarak, WT'de MüM'in çok da nadir olmadığı, dikkatli bir tarama ile rahatlıkla saptanabileceği görülmüştür. Metaplastik WT ile WT benzeri MEK ayırımı ise özel bir önem arz etmekte olup kesin tanı için MAML2 gen rearanjmanının gösterilmesi altın standarttır.

Çalışmamızda hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. CE: Konsept, tasarım, denetim, veri toplama, literatür taraması, yazma; AÇY: Konsept, tasarım, denetim, veri toplama, analiz, literatür taraması ve yazma ve kritik inceleme; ECKT: Denetim ve kritik inceleme; ÜK: Çalışmanın tüm aşamalarında araştırmayı desteklemişlerdir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Barnes, L. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours; 2017.
2. Zhang, X, Baloch ZW, Cooper K, Zhang PJ, Puthiyavettill R, LiVolsi VA. The significance of mucinous metaplasia in Warthin tumor: a frequent occurrence and potential pitfall. Human Pathology. 2020;99:13-26.
3. Yoritani 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: 1-6.
4. Garcia, JJ, Hunt JL, Weinreb I, McHugh JB, Barnes EL, Cieply K et al. Fluorescence in situ hybridization for detection of MAML2 rearrangements in oncocytic mucoepidermoid carcinomas: utility as a diagnostic test. Human pathology. 2011;42: 2001-9.
5. Foote FW, Frazell EL Tumors of the major salivary glands (Vol. 11). National Academies; 1954.
6. Ihrler S, Zietz C, Sendelhofert A, Lang S, Blasenbreu-Vogt S, Löhns U. A morphogenetic concept of salivary duct regeneration and metaplasia. Virchows Archiv. 2002;440:519-26.
7. Tirado Y, Williams MD, Hanna EY, Kaye FJ, Batsakis JG, El-Naggar AK. CRTC1/MAML2 fusion transcript in high grade mucoepidermoid carcinomas of salivary and thyroid glands and Warthin's tumors: implications for histogenesis and biologic behavior. Genes Chromosomes Cancer. 2007;46:708-15.

8. Rotellini M, Paglierani M, Pepi M, Franchi A. MAML2 rearrangement in Warthin's tumour: a fluorescent in situ hybridisation study of metaplastic variants. *J Oral Pathol Med.* 2012;41:615-20.
9. Skálová A, Vanecek T, Simpson RH, Vazmitsel MA, Majewska H, Mukensnabl P et al. CRTC1-MAML2 and CRTC3-MAML2 fusions were not detected in metaplastic Warthin tumor and metaplastic pleomorphic adenoma of salivary glands. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1743-50.
10. Ishibashi K, Ito Y, Masaki A, Fujii K, Beppu S, Sakakibara T et al. Warthin-like mucoepidermoid carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2015;39: 1479-87.