

HER-2 Gen Amplifikasyonu Gösteren Tükürük Bezi Duktal Karsinomu: Olgu Sunumu

Salivary Duct Carcinoma with HER-2 Gene Amplification: A Case Report

*Dr. Bilge CAN, **Dr. Deniz MEYDAN, ***Dr. Mehmet KOYUNCU, ****Dr. Dilek ERDEM, *Dr. Bedri KANDEMİR

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD,
** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi AD,
*** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB ve Baş Boyun Cerrahisi AD,
**** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji BD, Samsun

ÖZET

Tükürük bezi duktal karsinomu (TBDK), son derece agresif klinik seyirli çok nadir bir primer tükürük bezi adenokarsinomu subtipidir. Olgularda yaygın servikal lenf nodu tutulumu ve klinik takipte uzak organ metastazı saptanır. Tedavide parotidektomi ve lenf nodu diseksiyonuna postoperatif radyoterapi eklenmesi önerilir. Bu yazıda, ince iğne aspirasyon sitolojisinde “malignite şüpheli” tanısı konmuş, parotis bezi kökenli, HER-2 gen amplifikasyonu gösteren bir tükürük bezi duktal karsinomu olgusu sunulmuştur. Bu tümörlerin preoperatif sitolojik ayırıcı tanısı ve HER-2 over-ekspresyonu ile ilişkili tedavi önerileri tartışılmış ve literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler

Tükürük bezi duktal karsinomu; aspirasyon sitolojisi;
HER-2; immunohistokimya; in situ hibridizasyon

ABSTRACT

Salivary duct carcinoma (SDC), is extremely rare subtype of primary salivary gland adenocarcinoma with highly aggressive clinical course. Widespread cervical lymph node metastases and distant metastases in clinical follow-up are detected in most patients. After parotidectomy and cervical lymph node dissection, postoperative radiotherapy is recommended in the treatment. This report has presented a ductal carcinoma of parotid gland having HER-2 gene amplification, diagnosed as “suspicious for malignancy” on fine needle aspiration cytology. The preoperative cytologic differential diagnosis of SDC and treatment recommendations associated with HER-2 gene over-expression are discussed, and the literature is reviewed.

Keywords

Salivary duct carcinoma; aspiration cytology;
HER-2; immunohistochemistry; in situ hybridization

Bu olgu Patoloji Federasyonu çatısı altında sitopatoloji ve baş-boyun patolojisi çalışma gruplarının ortak düzenlediği 3-4 Temmuz 2010 tarihli Elazığ'da düzenlenen Baş-Boyun Patolojisinde Güncel Yaklaşımlar adlı klinikopatolojik toplantıda da olgu sunumu olarak sunulmuştur.

Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih: 06.11.2010

Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih: 11.02.2011

≈

Yazışma Adresi

Dr. Bilge CAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Patoloji AD, Samsun

Tel: 0536 484 91 67

E-posta: canbilge@yahoo.com

GİRİŞ

Malign tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %9'unu oluşturan tükürük bezi duktal karsinomu (TBDK) oldukça nadirdir.¹ Tükürük bezi malign tümörleri arasında kötü prognozlu/yüksek gradeli grupta yer alır.¹ İlk defa 1968 yılında Kleinsasser ve ark.² tarafından tanımlanan bu tümör, histomorfolojik düzeyde memenin duktal karsinomu ile oldukça benzerdir. En sık parotistis bezinden, daha az sıklıkta submandibular bez ve minör tükürük bezlerinden kaynaklanır.¹ Genellikle 50 yaş üzerinde (ortalama 60-65 yaş aralığı) görülür ve erkeklerde kadınlara göre daha siktir.¹ Ağrısız hızlı büyüyen kitle, fasiyal sinir paralizisi, servikal lenfadenopati varlığı ve bilgisayarlı tomografide nekroz alanlarına çökmüş kalsifikasyonların görülmesi duktal karsinom tanısını destekleyen klinik bulgulardır.¹⁻³ Agresif tedaviye rağmen prognoz kötüdür.¹⁻³ Bu yazıda, 46 yaşında bir erkek olguda sol parotis bezi kaynaklı tükürük bezi duktal karsinomu sunulmuştur. Olgu sunumu için hastadan sözel ve yazılı olarak izin alınmıştır.

OLGU SUNUMU

Kırkaltı yaşında erkek hasta, 3 aydır fark ettiği sol kulak altındaki kitle nedeniyle başvurdu. Fizik muayene, sol parotis kuyruğuna uyan bölgede, sert, hareket-siz, yaklaşık 2 x 2 cm'lik kitle palpe edildi. Fasiyal sinir fonksiyonları solda grade IV parezikti. Sol orta jugulerde 1 x 2 cm boyutunda lenfadenopati tespit edildi. Cilt veya mukozal yüzeyde ülserasyon, karşı parotiste ele gelen kitle saptanmadı. Ultrasonografik değerlendirme sonucu parotis içi kistik kitle şeklinde raporlandı. Dış merkezde çekilen tomografisi, sol parotis bezi normalden kalın, parankim dansitesi heterojen, orta kesiminde 1.5 cm çapa ulaşan ince duvarlı, duvarı hafif kontrastlanan hipodens kitle ve patolojik boyutta lenfadenopati izlenmediği şeklinde raporlanmıştı. İnce iğne aspirasyon sitolojisi; "malignite şüpheli" kategorisinde rapor edilerek onkositik hücre morfolojisi izlenmesine rağmen Warthin tümörü düşünülmediği şeklinde yorumlandı. Eksplozasyonda derin parotis dokusundan köken alan, içinden mukoid materyal gelen, fasiyal sinir dallarını infiltre etmiş tümöral kitle izlendi. İntraoperatif frozen inceleme "yüksek gradeli malign tümör" olarak bildirildi. Bunun üzerine hastaya sol total parotidektomi ve selektif boyun diseksiyonu (level 2-3-4) yapıldı. Operasyon materyalinin histopatolojik incelemesinde parotis gland dışına uzanımı da olan 2.5cm çaplı invaziv tümör izlendi. Toplam 34

adet lenf nodundan beşinde metastaz saptandı ve ekstra-kapsüler yayılım mevcuttu. Postoperatif toplam 68.4 Gy eksternal radyoterapi ve eş zamanlı sisplatin kemoterapisi uygulandı. Tedavi sonrası izleminin ikinci ayında alt servikal, torakal ve lomber vertebralarda multipl metastazlar saptanan hastada palyatif radyoterapi ve sistemik kemoterapi planlandı.

İnce iğne aspirasyon sitoloji bulguları

25-gauge iğneli şırınga ile elde edilen aspirat materyali lamlar üzerine yayıldı. Bir kısmı havada kurutulup Diff-Quik boyama, bir kısmı ise yayma işlemi sonrası derhal alkol fiksasyonuna alınarak Papanicolaou boyama yapıldı. Son derece nekrotik kirli bir zeminde onkositik hücrelerden zengin bir yayma izlendi (Resim 1a). Papiller ya da kribriform benzeri üç boyutlu gruplar oluşturan tümör hücreleri geniş, granüler, eozinofilik, sitoplazmalıydı. Hiperkromatik yuvarlak nükleuslar kısmen iriydi ancak belirgin nükleol nadiren saptandı. Dikkatli arandığında mitoz izlendi.

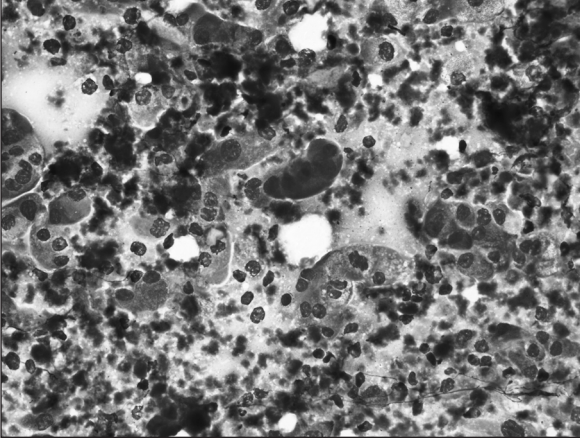
Histopatolojik bulgular ve SISH

Belirgin desmoplastik reaksiyon oluşturmuş infiltratif tümörde ortası nekrotik geniş duktus yapıları izlendi (Resim 1b). Bazı neoplastik duktuslar lümene doğru papiller tümöral gelişim içeren kist halini almıştı. Duktusları dolduran tümör hücreleri geniş eozinofilik veya şeffaf sitoplazmalıydı. Yaygın perinöral ve lenfovasküler invazyon izlendi. İmmünohistokimyasal olarak HER-2 protein ekspresyonu meme tümörlerinde uygulandığı gibi skorlandı. Tümör hücrelerinde yaygın ve kuvvetli membranöz boyanma (skor 3+) izlendi ve "pozitif" kabul edildi (Resim 2a).⁴ Ventana otomatik boyama cihazı kullanılarak parafin dokudan elde edilen kesitlerde "silver-enhanced in situ hybridization" (SISH) yapıldı. Işık mikroskobu ile x1000 büyütmede 100 tümör hücre nükleusu değerlendirilerek HER-2 gen ve kontrol olarak da kromozom 17 centromeri sinyalleri sayıldı. HER-2/CEP17 sinyal oranı ≥ 2 bulunarak sinyal artışı "HER-2 gen amplifikasyonu" olarak raporlandı (Resim 2b).⁴

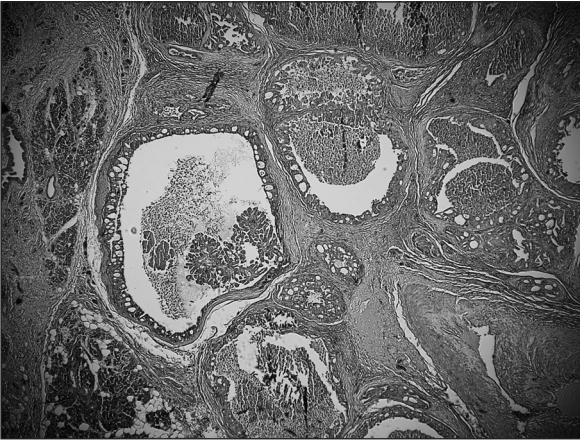
TARTIŞMA

Nadir ve oldukça agresif seyirli olan TBDK olgusunu sunarken iki konunun irdelenmesi amaçlanmıştır: 1) Bu tümörlerde ince iğne aspirasyon sitolojisiyle preoperatif tanı ve 2) HER-2 over-ekspresyonu ile ilişkili tedavi yaklaşımı.

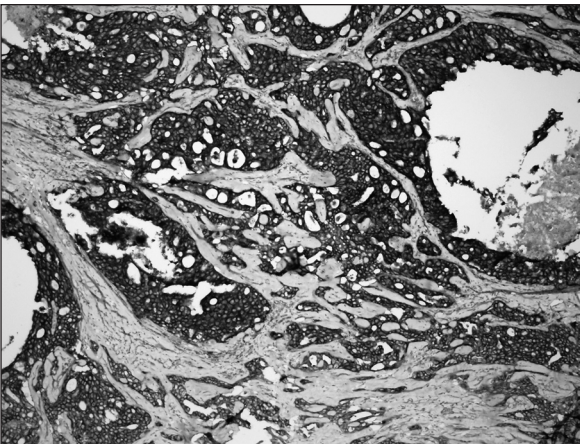
Tükürük bezi kitlelerinin preoperatif tanısında, ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) tercih edilen bir tanı



Resim 1a. Sitolojik görünüm; hücreden zengin yaymada atipi içeren onkositik karakterde tümör hücreleri (x400, DQ).

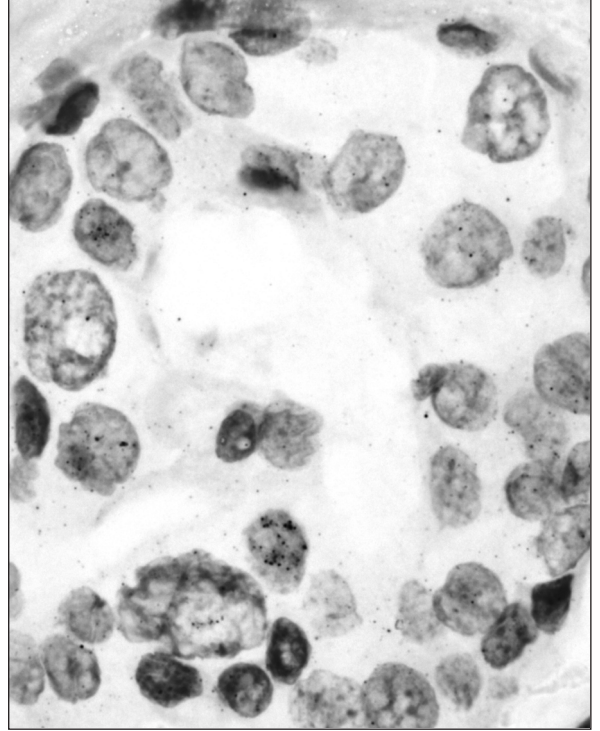


Resim 1b. Histolojik görünüm; komedo nekrozla dolu duktuslar ya da papiller yapılar içeren kistler oluşturan invaziv tümör, sol kenarda normal tükürük bezi (x40, HE).

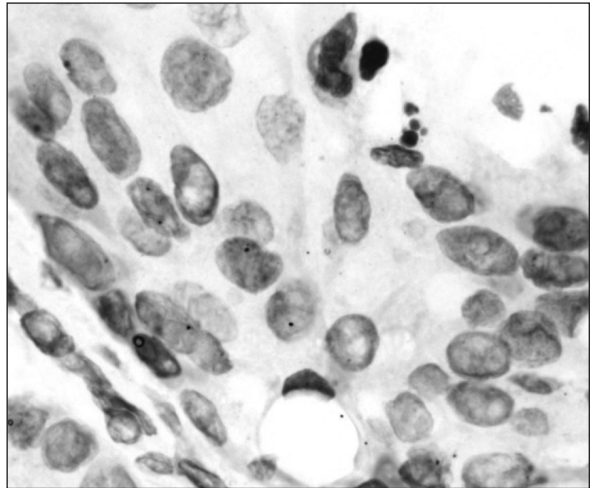


Resim 2a. Tümör hücrelerinde yaygın ve kuvvetli membranöz HER-2 boyanması (x100, İmmünohistokimya).

yöntemidir.¹⁻⁵ Son yayınlara göre parotis kitleleri için İİAS'nin duyarlılığı %66-%92, özgüllüğü %86- %100 ve doğruluğu %70-%98 arasında bildirilmektedir.⁵ Yılmaz ve ark.⁶ baş-boyun bölgesinde İİAS'nin tanısal değerini araştıran çalışmalarında parotis kitleleri için duyarlılık %98 ve özgüllük %93.3 olarak bulunmuştur. TBDK'nun sitolojik özellikleri için literatür incelendiğinde, Tablo 1'de de özetlendiği gibi bu olgularda spesifik tanıya ulaşılamamıştır.⁷⁻¹³ Bunun sebebi



Resim 2b.



Resim 2c.

Resim 2b. Tümör hücre nükleuslarında CEP17 ile (Resim 2c) karşılaştırıldığında, HER-2 gen sinyal artışı (x1000, SİSH).

Tablo 1. Literatürde sunulmuş TBDK olgularının preoperatif sitoloji tanıları.

Yazar	Olgu sayıları	Sitolojik tanı
Colecchia ve ark. ⁷	1	Malign tükürük bezi tümörü (TBDK düşündürülen)
Gal ve ark. ¹³	1	
Khurana ve ark. ⁸	2	Yüksek gradeli karsinom (Tipi tayin edilemeyen)
Firat ve ark. ⁹	1	
Laforga ¹⁰	1	
Khurana ve ark. ⁸	3	Malignite "pozitif"(Yüksek gradeli mukoepidermoid karsinomu düşündürülen)
Firat ve ark. ⁹	1	
Elsheikh ve ark. ¹¹	1	
Firat ve ark. ⁹	2	Adenokarsinom
Moriki ve ark. ¹²	2	
Elsheikh ve ark. ¹¹	1	
Firat ve ark. ⁹	1	Atipik bulgular içeren onkositik neoplazm
Khurana ve ark. ⁸	1	Atipik sitoloji
Khurana ve ark. ⁸	3	Pleomorfik adenom*
Olgumuz	1	Malignite "şüpheli"
Toplam	22	

*: Yalancı negatif tanı.⁸

TBDK'larının heterojen histomorfoloji ve farklı düzeylerde sitolojik atipi içermesi olabilir.^{8,10} Literatürde sunulan olgulara bakıldığında, Khurana ve ark.⁸ sundukları dokuz olguluk seride, sitolojik atipi bulgularının az olması nedeniyle üç olgu pleomorfik adenom tanısı almışsa da, yanlış negatif tanı olasılığı oldukça düşüktür. Ayırıcı tanıda yüksek gradeli mukoepidermoid karsinom, skuamöz hücreli karsinom, asinik hücreli karsinom, malign onkositom gibi eozinofilik sitoplazmalı/onkositik hücrelerden oluşmuş tükürük bezi tümörleri düşünülmelidir. Olgumuzda olduğu gibi hücrelerin hemen tümünün onkositik karakterde olması, ayırıcı tanıda Warthin tümörünü de akla getirebilir. Yine olgumuzun genç olması ve radyolojisinde parotis bezi yerleşimli kistik lezyon olarak tanımlanması oldukça çeldiricidir. Warthin tümörü atipi içermeyen onkositik hücrelerden oluşan benign bir tümördür. Ancak kirli kist içeriği, nekroz ile karıştırılabilir. Lenfoid hücrelerin olmaması, epitel hücresinden zengin yayma ve belirgin sitolojik atipi varlığı Warthin tümörü tanısından uzaklaştırılmalıdır. Ekzentrik nükleer yerleşim veya nükleer inklüzyon varlığı spesifik olmakla birlikte TBDK'da sık görüldüğünü ve ayırıcı tanıda kullanılabileceğini belirten yayınlar mevcuttur.⁹ Ancak genel olarak sadece sitolojik bulgularla TBDK tanısına ulaşmanın zor olduğu vurgulanmaktadır.^{8,12} Kesin tanıya ulaşılmasa da operasyonu yönlendirebilmesi nedeniyle malign tükürük bezi tümörü olduğu ve yüksek gradeli grupta yer alabileceği şeklinde bir yorum kabul edilebilir bir sitolojik tanıdır.

TBDK'nun sitolojik bulguları, parotis içi lenf nodlarına metastaz yapmış bazı karsinom olgularıyla da oldukça benzerdir. Örneğin primer meme ve prostat kanseri olan

hastalarda metastaz ve TBDK ayırıcı tanısının sadece sitolojik bulgularla mümkün olmayacağı belirtilmektedir.^{8,9,12}

Tükürük bezi tümörleri için başlıca tedavi yaklaşımı yeterli ve uygun cerrahi rezeksiyondur. Adjuvan radyoterapi ise lokal ileri evre hastalıkta lokal ve bölgesel kontrol için önemlidir. İnkomplet rezeksiyon, yaygın nodal hastalık, yüksek gradeli histoloji, cerrahi sırasında tümör saçılımı, derin lob ve fasiyal sinir tutulumunda önerilmektedir. Sisplatin baş-boyun bölgesi diğer tümörlerinde radyoduyarlastırıcı olarak radyoterapi ile eş zamanlı olarak kullanılmaktadır. Ancak tükürük bezi tümörlerinde kemoradyoterapi için sınırlı veri mevcuttur.¹⁴ TBDK'larında ise cerrahiye adjuvan olarak radyoterapi eklenmesi önerilmektedir. Bizim olgumuzun nüks açısından yüksek riskli olması ve kötü prognostik faktörler içermesi (cerrahi sınır pozitifliği, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı, multiple metastatik lenf nodu) nedeniyle adjuvan uygulamada standart bir yaklaşım olmasa da radyoterapi ile eş zamanlı sisplatin uygulaması tercih edilmiştir. TBDK'da servikal lenf nodu metastaz oranı %60-80 arasında değişmektedir.^{1,15,16} Olgumuzda da olduğu gibi klinik olarak N0 düşünülen olgularda bile mikroskopik metastaz olasılığı yüksektir. Literatürde uzak metastaz ve ölüm oranı sırasıyla farklı yayınlarda %33 ile %66 ve %60 ile %75 arasında rapor edilmiştir.^{1,15,16} Metastazları sıklıkla akciğer, kemik, karaciğer ve beyine olmaktadır.¹ Önerilen kesinleşmiş bir protokol olmamakla birlikte metastaz varlığında sisplatin, siklofosfomid, doksorubisin, karboplatin ve vinorelbin gibi ajanlar tek veya kombine sistemik kemoterapide tercih edilmektedir.^{14,17}

HER-2 (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü, human epidermal growth factor receptor 2) proto-

onkogeni, 17. kromozomda yer alır ve ürünü tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran reseptör glikoproteinidir. Son yıllarda, meme karsinomlarının yaklaşık %30'unda tespit edilen gen amplifikasyonu veya ürün proteininin over-ekspresyonu kötü prognostik belirteç kabul edilmekte ve hedef molekül tedavisi için aday olguların saptanmasında kullanılmaktadır. Böylece spesifik HER-2 blokajı yapan monoklonal antikor olan trastuzumabın tedavide kullanılması rutin hale gelmiştir. Meme karsinomlarına benzerliği nedeniyle TBDK'da da HER-2 over-ekspresyonu araştırılmıştır.^{4,16,18-20} TBDK'da pozitiflik insidansı %25 ile %100 arasında değişmekte ve kötü prognostik belirteç olduğu belirtilmektedir.^{4,18} Glisson ve ark.¹⁹ yaptığı trastuzumab faz II çalışması kapsamında, kür şansı olma-

yan tüm tükürük bezi tümörleri içinde sadece TBDK'lu olgularda %83 gibi yüksek HER-2 pozitifliği saptanmıştır. Özellikle metastatik olgularda kemoterapiye eklenmesinin başarılı olduğunu belirten yayınlar mevcuttur.^{16,20} Erken dönemde yaygın sistemik metastazların saptandığı olgumuzda da hem immünohistokimyasal olarak protein over-ekspresyonu, hem de SISH ile HER-2 gen amplifikasyonu saptanmıştır.

Sonuç olarak nadir bir subtip olan TBDK'nun, benign tükürük bezi kitlelerinden ayırımında preoperatif İİAS oldukça güvenilir bir yöntemdir. TBDK'da HER-2 gen amplifikasyonu olup olmadığının rutin olarak bakılması önerilir. Amplifikasyon varlığında ise adjuvan tedavi seçeneği olarak hedefe yönelik ajanların kullanılabilceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Brandwein-Gensler MS, Skálová A, Nagao T. Salivary duct carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Histologic typing of salivary gland tumors. 1st ed. Lyon: IARC Press; 2005.p:236-7.
- Kleinsasser O, Klein HJ, Hubner G. Salivary duct carcinoma: a group of salivary gland tumors analogous to mammary duct carcinoma. Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheild 1968;192:100-5.
- Hoşal AS, Fan C, Barnes L, Myers EN. Salivary duct carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 2003 129(6):720-5.
- Nabili V, Tan JW, Bhuta S, Sercarz JA, Head CS. Salivary duct carcinoma: a clinical and histologic review with implications for trastuzumab therapy. Head Neck 2007;29(10):907-12.
- David O, Blaney S, Hearp M. Parotid gland fine-needle aspiration cytology: an approach to differential diagnosis. Diagn Cytopathol 2007;35(1):47-56.
- Yılmaz İ, Çağıcı CA, Çaylaklı F, Akdoğan V, Özlüoğlu LN. Baş-boyun kitlelerinde ince iğne aspirasyon biyopsisinin yeri. Kulak Burun Bogaz İhtis Derg 2008;18(4):211-5.
- Colecchia M, Frigo B, Leopardi MO. Salivary duct carcinoma of the parotid gland. Report of a case with cytologic and immunohistochemical findings on fine needle aspiration biopsy. Acta Cytol 1997;41(2):593-7.
- Khurana KK, Pitman MB, Powers CN, Korourian S, Bardales RH, Stanley MW. Diagnostic pitfalls of aspiration cytology of salivary duct carcinoma. Cancer 1997 25;81(6): 373-8.
- Firat P, Cramer H, Feczko JD, Kratzer S, Layfield LJ, Eisenhut CC, et al. Fine needle aspiration biopsy of salivary duct carcinoma: report of five cases. Diagn Cytopathol 1997; 16(6):526-30.
- Laforga JB. Salivary duct carcinoma with neuroendocrine features: report of a case with cytological and immunohistochemical study. Diagn Cytopathol 2004;31(3):189-92.
- Elsheikh TM, Bernacki EG, Pisharodi L. Fine-needle aspiration cytology of salivary duct carcinoma. Diagn Cytopathol 1994;11(1):47-51.
- Moriki T, Ueta S, Takahashi T, Mitani M, Ichien M. Salivary duct carcinoma: cytologic characteristics and application of androgen receptor immunostaining for diagnosis. Cancer 2001;93(5):344-50.
- Gal R, Strauss M, Zohar Y, Kessler E. Salivary duct carcinoma of the parotid gland. Cytologic and histopathologic study. Acta Cytol 1985;29(3):454-6.
- Maruya S, Namba A, Matsubara A, et al. Salivary gland carcinoma treated with concomitant chemoradiation with intraarterial cisplatin and docetaxel. Int J Clin Oncol 2006; 11(5):403-6.
- Barnes L, Rao U, Krause J, Contis L, Schwartz A, Scalomogna P. Salivary duct carcinoma. Part I. A clinicopathologic evaluation and DNA image analysis of 13 cases with review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;78(1):64-73.
- Johnson CJ, Barry MB, Vasef MA, Deyoung BR. Her-2/neu expression in salivary duct carcinoma: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2008;16(1):54-8.
- Airoldi M, Gabriele AM, Gabriele P, Pedani F, Marchionatti S, Succo G, et al. Concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in parotid gland undifferentiated carcinoma. Tumori 2001; 87(1):14-7.
- Skálová A, Stárek I, Vanecek T, Kucerova V, Plank L, Szepe P. Expression of HER-2/neu gene and protein in salivary duct carcinomas of parotid gland as revealed by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. Histopathology 2003;42(4): 348-56.
- Glisson B, Colevas AD, Haddad R, Krane J, El-Naggar A, Kies M, et al. HER2 expression in salivary gland carcinomas: dependence on histological subtype. Clin Cancer Res 2004;10(3):944-6.
- Nashed M, Casasola RJ. Biological therapy of salivary duct carcinoma. J Laryngol Otol 2009;123(2):250-2.