

Mukoepidermoid Karsinomların Grade'leme Sistemlerinin Karşılaştırılması

The Comprasion of Grade Systems of the Mucoepidermoid Carcinomas

H. Hasan Esen, Hatice Toy, F. Cavide Erden

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Özet

Mukoepidermoid karsinom en sık görülen tükürük bezi malignitesidir ve muhtemelen tedavi ve prognozda grade in önemli olduğu başka tükürük bezi tümör yoktur. Mukoepidermoid karsinomlar, en fazla 3 kademe kullanılarak grade'lenir; Low, Intermedite ve High grade. En popüler 3 grade sistemi şunlardır; AFIP grade sistemi, modifiye Healey sistemi ve Brandwein sistemi.

Anahtar Kelimeler: Mukoepidermoid karsinom, Grade, Karşılaştırma

Abstract

Mucoepidermoid carcinoma is the most common salivary gland malignancy and there is arguably no other salivary gland tumor in which grading is as important to prognosis and therapy. Mucoepidermoid carcinoma are graded by most using three tiers: low, intermediate and high grade. The three most popular grading systems are: the AFIP grading system, modified Healey system and the Brandwein system.

Keywords: Mucoepidermoid carcinoma, Grade, Comparison

Giriş

Önceleri mukoepidermoid tümör olarak bilinen mukoepidermoid karsinom (MEK), tükürük bezinin en sık görülen malign tümörü olup, histolojik olarak mukus hücreleri, intermediate hücreler ve skuamöz yada epidermoid hücrelerinin karışımından oluşur. Epidermoid hücreler içermelerine rağmen keratinizasyon yada keratin inciler gözlenmez. Bu hücreler onkositik, kolumnar yada şeffaf olabilirler. Tükürük bezi tümörleri içerisinde grade'leme yapılmasının, prognoz ve tedavi yönünden bakıldığında, en önemli grubunu oluşturur (1,2). Klinik gidişat tamamen stage ve grade ile ilişkilidir. MEK için 3 grade basamağı tanımlanmıştır (1).

Tartışma

MEK için grade yapılmasının önemini belirten çalışmalar yapılmıştır (3-8). Çünkü tedavi protokolü grade'e göre değişmektedir. Low Grade lerde cerrahi eksizyon yeterli iken, High Grade lerde ilave olarak radyoterapi ve boyun diseksiyonunda uygulanmaktadır (Tablo 1). (9) 5 yıllık sağ kalım Low Grade MEK lerde %92-100, Intermediate Grade MEK lerde % 62-92 iken High Grade MEK lerde %0-43 tür (2). İlk grade'leme Stewart ve ark. tarafından bugünkü Low ve High Grade'e karşılık gelen benign ve malign olarak yapılmıştır (10). Sonraları ara bir forma ihtiyaç duyulmuş ve buna yönelik 3 farklı sistem doğmuştur (11). Bunlar; AFIP Grade Sistemi (12), Modifiye Healey Sistemi (13) ve Brandwein Sistemidir (14). Bu 3 sistemde benzer sitomorfolojik ve yapısal özellikler ile perinöral ve anjiolenfatik invazyonu temel almışlardır. Her 3 sistemde Low, Intermediate ve High Grade olarak 3 grade başlığı altına incelenmektedir. AFIP Grade ve Brandwein Sistemleri skor verilerek yapılan sistemlerdir (Tablo 2). Bu sistemlerin birbirine olan üstünlüğüne yönelik çalışmalar mevcuttur. Fakat bu sistemler içerisinde Modifiye Healey Sistemi en uygunu olarak görülmektedir, çünkü her bir grade için kesin histopatolojik kriterler belirlenmiş ve grade, dominant morfolojik özellik üzerine kurulmuştur. Fakat yinede eksiklikleri mevcuttur. Bu özellikleri tüm olgularda uygulamak zor olmakta ve bir çok kriterde iyi tanımlanamamıştır.

Hasan ESEN, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
Adres: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji AD. 42080 Meram/KONYA
Tel: 0332 223 72 08 Fax: 0332 223 61 81 E-posta: drhasanesen@gmail.com

Tablo 1: Primer Tükürük Bezi Karsinomlarında Genel Tedavi Prosedürü (9)

| Sadece Cerrahi | Cerrahi +RT | İlave BD | Sistemik KT |
|---|---|--|--|
| Negatif Marjın | Yakın (<2mm) ya da pozitif marjın | Tüm cN+ cN0 fakat High Grade Histoloji | Metastatik ya da anrezektabl hastalık |
| Low Grade Histoloji | High Grade Histoloji | cN0 fakat yüksek riskli (anjioinvaziv) histolojik subtip | |
| Düşük Risk (çevreye ve vasküler invazyonun olmadığı) histolojik tipi | Yüksek Risk (çevreye ve vasküler invazyonun olduğu) histolojik tipi | cN0 fakat ileri T Evre (T3 ya da T4) | |
| Düşük T Evre (T1 ya da T2) | İleri T Evre (T3 ya da T4) pN+ Perinöral İnvazyon* | | |

T = tümör evresi (TNM Evrelemesi), cN+ = klinik olarak lenf nodu pozitif, cN0 = klinik olarak lenf nodu negatif, pN+ = patolojik olarak lenf nodu pozitif, RT: radyoterapi, BD: boyun diseksiyonu, KT: kemoterapi
* tümör tipine bağlı olarak kısmen tartışmalıdır.

Tablo 2: Mukoepidermoid karsinomların grade sistemlerinin karşılaştırılması

| Modifiye Healey (Nitelik özelliklere dayalı) (13) | AFIP (Puanlama) (12) | Brandwein Sistemi (Puanlama) (14) |
|--|--|---|
| Low grade Makrokistler, mikrokistler, eksratur duktuslarla bağlantı Diferansiye müsün üreten hücre ile Epidermoid hücrelerinin oranı genellikle 1:1 dir; minimal yada orta derecede intermediate hücre popülasyonu görülür. Büyük kistlerden proliferasyon olup doğan küçük kistler Pleomorfizm yok yada minimal, mitoz nadir Geniş tabanlı, sıklıkla invazyon sınırları düzenli Ekstravaze musingölcükleri ve buna bağlı stromal reaksiyon | Intrakistik komponent <20% = 2puan Nöral invazyon varlığı= 2puan Nekroz varlığı = 3puan | Intrakistik komponent <25% = 2 puan Küçük kitle yada adalar şeklinde invaziv tümör kitleleri = 2puan Belirgin nükleer atipi= 2puan |
| Intermediate grade Makrokist yok, az sayıda mikrokist, solid kitleler Büyük duktuslar aşıkardır Hafif-orta derecede pleomorfizm, bir kaç mitoz, hücrelerde nüve ve nükleolus belirgindir İnvaziv kitlelerin sınırları seçiliyor fakat düzensiz Kronik inflamasyon periferde, fibrosis tümör adalarını böler | Mitoz (her 10 BBA* da 4 yada daha fazla)= 3puan Anaplazi = 4puan | Lenfatik ve/veya vasküler invazyon= 3puan Kemik invazyonu = 3pts Mitoz (her 10 BBA da > 4) = 3puan |
| High grade Makrokist yok, tümör hücreleri çoğunlukla solid adalar şeklinde fakat bu adaların hementamamı glandüler özellikte olabilir Tümörü oluşturan hücreler; kötü diferansiye özellikte, epidermoid, intermediate ve duktal tip adenokarsinom özellikleri gösterir Pleomorfizm belirgin, kolayca seçilebilen mitozlar Yumuşak doku, perinöral ve intravasküler invazyon aşıkardır Kronik inflamasyon daha az, desmoplazik stroma invaziv kitleleri çevreler | Low grade = 0-4 puan Intermediate grade = 5-6 puan High grade = 7-14 puan | Perinöral yayılım= 3puan Nekroz = 3puan Low grade = 0 puan Intermediate grade = 2-3 puan High grade = 4 ve üstü puan |

* BBA: mikroskopta büyük büyütme alanı (x40)

Bu nedenle patoloğlar arasında kriterleri uygularken uyumsuzluklar yaşanmaktadır (14,15). Ayrıca skor verme yüzünden AFIP Grade Sistemi bazı olguların olması gereken daha düşük, Brandwein Sistemi ise daha yüksek grade'lenmesi neden olabilmektedir. Burada probleme neden olabilecek durum, AFIP Grade Sistemi kullanıldığında, High Grade olan bir tümörün Low Grade olarak raporlanmasıdır. Bu nedenle bu olgularda tedavi eksik kalacaktır.

Diğer bir sorunda intermediate kategorideki tümörlerin nasıl tedavi edileceğine yöneliktir. Bazı çalışmalarda bu olguların Low Grade gibi, bazı çalışmalarda ise High Grade gibi tedavi edilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Bunun nedenide kullandıkları grade sisteminden kaynaklanmaktadır.

AFIP Grade Sistemini kullananlar bu sisteme göre, intermediate kategorideki tümörlerin Low Grade kategoriyeye dahil olduğunu ve bu nedenle Low Grade gibi tedavi edilmesini, Brandwein Sistemini kullananlarda bu grubun High grade gibi tedavi edilmesini savunmuşlardır.

MEK in şeffaf hücreli, Onkositik ve sklerozing varyantlarında bulunmaktadır. Bunlar hakkında tecrübelerin az olması nedeniyle grade verilmesinde sorunlar olabilmektedir. Bunlardan Onkositik ve sklerozing varyantlar High grade kategoriyeye dahil edilmektedirler. Fakat bir çalışmada onkositik varyant MEK lerdan sadece 1 tanesinde nüks görülmüştür (16).

Sonuç

MEK lerde tedavi ve prognoz tümör grade'i ile yakından ilişkilidir bu nedenle bu tümörlerde grade dikkatli ve doğru bir şekilde verilmelidir. AFIP Grade Sistemi ve Brandwein Sistemi skor vermeye yönelik olmasına rağmen eksiklikleri mevcuttur. Modifiye Healey Sistemi ise daha geniş kapsamlı kriterler taşımaya rağmen, bu kriterler subjektif görünmekte ve patoloğlar arasında kişiden kişiye değişik şekilde yorumlanabilmektedir. Bu nedenle bu farklılıkları da ortadan kaldıracak yeni yada modifiye bir sistemin ortaya çıkarılması daha uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Diagnostic Histopathology of Tumors. Edited By: Christopher D. M. Fletcher Second Edition Volume I page: 263-6 Churchill-Livigstone 2003.
2. Ellis G, Auclair P, editors. Tumors of the salivary glands. Atlas of tumor pathology. No. 17, 3rd Series ed. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1996.
3. Aro K, Leivo I, Makitie AA. Management and outcome of patients with mucoepidermoid carcinoma of major salivary gland origin: a single institution's 30-year experience. *Laryngoscope*. 2008;118(2):258-62.
4. Nance MA, Seethala RR, Wang Y, et al. Treatment and survival outcomes based on histologic grading in patients with head and neck mucoepidermoid carcinoma. *Cancer*. 2008;113(8):2082-9.
5. Guzzo M, Andreola S, Sirizzotti G, Cantu G. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: clinicopathologic review of 108 patients treated at the National Cancer Institute of Milan. *Ann Surg Oncol*. 2002 Aug;9(7):688-95.
6. Brandwein MS, Ivanov K, Wallace DI, Hille JJ, Wang B, Fahmy A, Bodian C, Urken ML, Gnepp DR, Huvos A, Lumerman H, Mills SE. Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading *Am J Surg Pathol*. 2001 Jul;25(7):835-45.

7. Goode RK, Auclair PL, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer*. 1998 Apr 1;82(7):1217-24.

8. Hicks MJ, el-Naggar AK, Flaitz CM, Luna MA, Batsakis JG. Histocytologic grading of mucoepidermoid carcinoma of major salivary glands in prognosis and survival: a clinicopathologic and flow cytometric investigation. *Head Neck*. 1995 Mar-Apr;17(2):89-95.

9. Myers EN, Ferris RL, editors. Salivary gland disorders. Berlin: Springer; 2007.

10. Stewart FW, Foote FW, Becker WF. Mucoepidermoid tumors of salivary glands. *Ann Surg*. 1945;122:820-44.

11. Foote FW Jr, Frazell EL. Tumors of the major salivary glands. *Cancer*. 1953;6(6):1065-133.

12. Goode RK, Auclair PL, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer*. 1998; 82(7):1217-24.

13. Batsakis JG, Luna MA. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: I mucoepidermoid carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99(10 Pt 1):835-8.

14. Brandwein MS, Ferlito A, Bradley PJ, et al. Diagnosis and classification of salivary neoplasms: pathologic challenges and relevance to clinical outcomes. *Acta Otolaryngol*. 2002; 122(7):758-64.

15. Seethala RR, Hoschar AP, Bennett A, et al. Reproducibility of grading in salivary gland mucoepidermoid carcinoma and correlation with outcome: does system really matter? *Mod Pathol*. 2008;21(S1):241A.

16. Weinreb I, Seethala RR, Perez-Ordóñez B, et al. Oncocytic mucoepidermoid carcinoma: clinicopathologic description in a series of 12 cases. *Am J Surg Pathol*. Oct 28 2008 [Epub ahead of print].