

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TÜKRÜK BEZİ TÜMÖRLERİNİN HISTOKİMYA, İMMÜNOHİSTOKİMYA VE
CONCANAVALİN A YÖNTEMLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

T. C.

**Yükseköğretim Kurumu
Dokümantasyon Merkezi**

Dr. Mete Korkut GÜLMEN

Adana - 1990

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ	1 - 4
GENEL BİLGİLER	5 - 23
MATERYAL - METOD	24 - 29
BULGULAR	30 - 49
TARTIŞMA	50 - 62
SONUÇLAR	63 - 64
ÖZET	65
KAYNAKLAR	66 - 73

GİRİŞ

Embriyonik oral epitelyumdan gelişen ve sindirim fonksiyonunun ilk basamağında görev alan tükrük bezlerinin neoplastik hastalıkları ilk kez 1954 yılında Foote ve Frazell (19) tarafından sınıflandırılmıştır. Bunu takibeden sınıflandırmalar tükrük bezi tümörlerinin bezin belli bir bölgesi veya duktal sistemin özgül bir hücre grubu ile histogenetik ilişkisini ya da embriyonik gelişim evrelerine benzerliğini temel almıştır. Oysa ne histogenetik ne de embriogenetik teoriler bilimsel ve deneysel bulguları desteklemede yeterli değildir (11).

Tükrük bezi tümörlerinde tedavi protokollerinin seçimi ve prognoz tayininde lokalizasyon, klinik evre ile birlikte tümörün histolojik tipi büyük önem taşımaktadır (45).

Histokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalar histogenezise kısmen ışık tutmuş ise de tükrük bezi neoplazmalarının ayırımında başlıca temel unsurun tümörün biyolojik davranışı olması nedeniyle son zamanlarda sınıflamalar histolojik görünüm ve biyolojik davranış verilerine dayanmaktadır (11,26,37,45,57).

Oysa tükrük bezi neoplazmalarında özellikle primer epitelyal lezyonlarda histolojik yapının son derece çeşitlilik göstermesi ve bazen histolojik görünüm ile tümör biyolojik

davranışının çelişkili olması sınıflandırma şemalarında ve dolayısıyla tanı koymada önemli problem yaratmaktadır (11,57).

İmmünohistokimyasal çalışmalar tümör biyolojisi ve histogenezisiyle ilişkili alışılmış kavramları yeniden gözden geçirme gereğini doğurmuştur (11).

Monoklonal antikor yöntemi bulunuşundan bu yana çeşitli alanlarda antijenik özelliklerin araştırılması başlamış ve dev adımlar atılmıştır. Bu yöntemle geliştirilen antikorların araştırma ve uygulamada kullanıldığı alanlardan biri de tümör hücrelerinin antijenik özelliklerinin doku düzeyinde değerlendirilmesidir (57).

Tümörlerde antijenik özelliklerin araştırılması tümör hücrelerinin tanımlanması, histogenezisi ve diferansiasyonunun derecelendirilmesinde yardımcı olmakta, böylece tümör tedavi ve takibine ışık tutmaktadır (11,45,56).

Literatürde tükrük bezi tümörlerinde asiner, duktal epitel, myoepitelyal hücre ve sekrete özgü çok sayıda çeşitli antijenik özellikler araştırılmıştır. Bunlardan hiçbiri tükrük bezi neoplazmlarında henüz yeteri kadar tanı koydurucu özgüllükte ve sınıflandırmada değişiklik yapacak özellikte değildir (11,45).

Concanavalin A (Con A) tümör hücrelerinde yoğun bağlanma özelliğine sahip ve özellikle mannoz-glukoz-fruktoz tipi şekerlere bağlanan bir lektin türüdür.

Lektinler şeker bağlayan protein ve glikoproteinlerdir. Belli şekerlere karşı lektinlerin bağlanma afinite ve spesifitesi

antijen-antikor ilişkisine eşdeğer kabul edilmektedir (15,35).

Normal hücrede lektin reseptörleri plazma membranının yüzeyine üniform dağılım gösterir. Oysa tümör hücresinde bu reseptörler plazma membranının bir tarafına yığılım gösterirler. Özellikle malign tümör hücrelerinin normal karşılıklarına oranla lektini bağlama kapasiteleri artmıştır. Bu nedenle tümör hücrelerinin belirlenmesi, benign-malign lezyonların ayırımı, tümör diferansiasyonu ve invazyon gösterme özelliğinin saptanmasında önemli ölçüde kullanılmaktadır (35).

Çeşitli lektinler bugüne kadar, deri (35), meme (15,20,34,39), serviks (12,13,14), endometriyum (31), akciğer, karaciğer, pankreas, kolon, kas ve bağ dokusu tümörleri (35), çeşitli lenfomalar (1,43,44) ve kronik myeloid lösemide (48) çalışılmış, tükrük bezinde ise deneysel olarak fare submandibuler glandında oluşturulan epidermoid karsinomun ve granüler kıvrıntılı tubüllerin gösterilmesinde Con A kullanılmıştır (40,51). Araştırdığımız kaynaklarda insanda çeşitli tükrük bezi tümörlerinde lektinlerle ilgili bir çalışma bulamadık.

Bu nedenle çalışmamızda biyolojik davranışları birbirinden farklı olduğu bilinen benign ve malign primer tükrük bezi neoplazmlarında rutin yöntemlere ek olarak ayırıcı tanıya yardımcı olabileceği düşüncesiyle Con A çalışmayı amaçladık.

Tükrük bezi primer epitelyal neoplazmlarında, normal gland ve sialadenitli vakalarda epitel belirleyici özellikte olan Epitelyal membran antijen (EMA) ve myoepitelyal hücrede bulunan

S-100 protein antijenlerinin dağılımına paralel olarak Con A kullanarak bu immunohistokimyasal verileri, birbirleriyle ve histokimyasal bulgularımızla kıyaslayarak değerlendirdik.



GENEL BİLGİLER

Embriyonik yaşamda oral ektodermden gelişen tükrük bezleri, majör ve minör olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (57).

Minör tükrük bezleri, dudak, gingiva, orofarinks, ağız tabanı, yanak, yumuşak ve sert damak, tonsiler bölge ve dil olmak üzere geniş bir alana yayılmıştır. Minör tükrük bezleri seröz, müköz, serömüköz karakterde olabilirler. Dil kökü ve damakta yerleşmiş olanlar müköz, anterior lingual bezler ve diğerleri serömüköz karakterdedir (5,57).

Majör tükrük bezleri, geniş duktusların yerleştiği gevşek destek doku ile birbirlerinden ayrılan çok sayıda poligonal lobüllerden oluşurlar. Intercalated duktuslar ve asini, lobüler sistemin terminal kısmını oluşturur ve dukto-asiner ünite adını alır. Duktus ve asinilerde bir dış tabaka halinde kasılabilme özelliği olan ve salgının duktuslar boyunca ilerlemesine yardımcı olduğuna inanılan myoepitelyal hücreler bulunur (54). Intercalated duktuslarda bulunan rezerv hücreler, asiner doku ve terminal duktus sisteminin rejenerasyon kaynağıdır. Bu hücrelerin sık yerleşim gösteren myoepitelyal hücreler gibi, pek çok tükrük bezi tümörünün öncüsü olabilecekleri öne sürülmüştür (45).

Tükrük bezlerinin çok sayıda değişik özelliklere sahip neoplazmaları bilinmektedir.

Baş-boyun bölgesi neoplazmalarının % 6'sını ve yaklaşık tüm tümörlerin % 2'sini oluşturmaktadırlar. Ancak bu tümörler

kompleks ve çeşitli histolojik tiplerinin bulunması, bölgesel anatomik ilişkileri ve davranışlarının çeşitliliği nedeniyle büyük ilgi uyandırmaktadırlar (7,9,26,37).

Tükrük bezi tümörlerinin yaklaşık % 80'i benignitardir ve tüm tükrük bezi tümörlerinin yaklaşık % 75'i parotiste yerleşim gösterir. Malign olguların % 17'si parotiste, % 38'i submaksiller bezde, % 44'ü damakta izlenir ve malignansinin en sık görüldüğü lokalizasyon sublingual bezdir. Tükrük bezi tümörleri kadınlarda daha sık görülür (2,45).

Tükrük bezi tümörlerinin büyük bir çoğunluğu tükrük bezi içerisinde veya ona yapışık asemptomatik yavaş büyüyen bir kitle halindedir. Hızlı büyüyen kitleler yavaş büyüyenlere oranla daha çok malign olma eğilimindedir. Ağrılı kitlelere ise hem benign hemde malign lezyonlar neden olabilir. Ancak parotis glandında fasial sinir paralizisi ile birarada görülen bir lezyon hemen daima maligniteyi akla getirir (26).

Klinik bulgular ışığında, sialografi, sintigrafi, kompüterize tomografi gibi tanı yöntemleri tükrük bezi lezyonlarının tanımlanmasında yardımcıdır. Ancak çeşitli tip tükrük bezi neoplazmlarının klinik bulguları benzerlik gösterdiğinden preoperatif tanı sıklıkla histopatolojik tanı ile uyumsuzluk gösterebilir. Son yıllarda ince iğne aspirasyonunun önemi artmıştır. Yapılan çalışmalarda ince iğne aspirasyonu tanısall başarı oranı, benign olgularda % 96, malign olgularda ise % 85 tir. Histolojik tanı ile kıyaslandığında kesin doğruluk

oranı % 74'tür (26).

Tükrük bezlerinin Rudolph Heidenhein (40) tarafından seröz ve müköz bezler olmak üzere iki ana histolojik başlık altında toplanmasından sonra tümörlerinde de başta Hematoksilen-Eozin olmak üzere çeşitli bazik, asidik boyalar, anilin boya ile Periodic Asid Schiff (PAS), Müsikarmen ve Alsian mavisi gibi sialomukopolisakkaritlerin dağılımını gösteren özel histokimyasal yöntemler geliştirilmiştir.

Histokimyasal yöntemlere ek olarak ultrastrüktürel incelemeler yapılmış, bütün bu çalışmalar histogenezise kısmen ışık tutmuş ve yeni saptamalara dolayısı ile yeni sınıflandırmalara yol açmıştır (11,37,45,57).

Bu gelişmelere karşın histogenesis tam olarak aydınlığa kavuşmamış, bu nedenle ideal bir klasifikasyon yapılamamış ve son 10-15 yıldır klasifikasyon şemalarında büyük bir değişiklik olmamıştır (11).

İmmünohistokimyasal yöntemlerin geliştirilmesi ve monoklonal antikor tekniğinin kurulması, tükrük bezi tümörlerinde de histogenesis ve sınıflandırmaya ışık tutacağı umuduyla bu konuda yoğun çalışmalara sahne olmuştur (11,25,45,56).

İmmünohistokimya, immünojenik prensip ve tekniklerin hücre ve dokularda uygulanmasıdır. Yaklaşık elli yıl önce Coons ilk kez tavşanda geliştirilmiş antikorlu fluoresein ile işaretleyerek özgül antijeni doku kesitlerinde fluoresan mikroskopik incelenme ile ortaya koymuştur. Fluoresein işaretleme

yönteminde taze doku ve özel mikroskop gereklidir. Formalin fiksasyonlu parafin blok kesitlerinde kullanılabilir iki yeni yöntem, peroksidaz-antiperoksidaz immunkompleks yöntemi ve Biotin-Avidin immunoenzimatik tekniktir. Avidin-Biotin immunoenzimatik işaretleme yönteminde, monoklonal antikörlerin çift işaretlemeyle endojen doku immünglobülinlerinin neden olduğu zemin boyanması olayının önüne geçildiği ve az miktarda antikör ile daha net görüntü sağlandığından peroksidaz antiperoksidaz yönteminden üstün kabul edilir (38,45,56).

Bu nedenle çalışmamızda Avidin-Biotin immunoenzimatik işaretleme yöntemini seçtik.

Özellikle son yıllarda gündeme gelen bu immünohistokimyasal yöntemlerle çok sayıda tümör antijeni saptanmış olup, bunlar duyarlılık ve spesifikliğin yüksek olması nedeniyle tümör hücrelerinin tanımlanması, histogenezis ve diferansiasyonun değerlendirilmesinde ön plana çıkmaya başlamışlardır (45).

Tükrük bezi tümörlerinde çeşitli antijenik özelliklere karşı antikörler, değişik komponentleri gösterebilmek amacı ile kullanılmaktadır.

Asiner komponentte; keratin, fokal amilaz, laktoferrin, sekretuar komponent ve proline-rich protein,

duktal epitelyal komponentte; keratin, EMA, sekretuar komponent, Carcinoembriyogenetik antijen (CEA), Lyzozym, Alfa-1 antitripsin, Alfa-1 antikimotripsin, laktoferrin ve steroid C-21 hydroxylaz,

myoepitelyal komponent için ise; keratin, aktin, myozin, fibronektin, laminin ve S-100 protein çalışılmış ve değişik derecelerde pozitif bulunmuştur (45).

Bu çalışmada S-100 protein, EMA ve Concanavalin A kullanılmıştır.

S-100 Protein:İlk kez 1865 yılında Moore tarafından bulunan ve santral sinir sisteminden izole edilen, değişik kombinasyonlarda alfa ve beta subünitlerini bulunduran asidik bir proteindir. Glia ve Schwann hücrelerinin çekirdek ve sitoplazmalarında ilk kez gösterilmelerine karşın mezodermal nöroektodermal ve epitelyal orijinli, çeşitli normal ve tümör hücrelerinde gösterilebilmektedir. S-100 mononükleer fagositik sistemin antijen sunan hücreleri olan Langerhans hücrelerini de boyamaktadır. Tükrük bezinde myoepitelyal komponenti belirlemek amacı ile kullanılmaktadır (10,33,45).

EMA (Epitelial Membran Antijen): İlk kez 1979 yılında Hayderman ve arkadaşları (47) tarafından bulunmuştur. İnsan sütünün yağdan arındırılarak, süt yağ globül membranlarına karşı antisera geliştirilmesi ile elde edilmiştir. Uygun absorpsiyonlarla bu antiseranın çok sayıdaki glandüler epitel yüzey membranındaki bir komponent ile spesifik reaksiyon verdiği görülmüştür. Tükrük bezinde myoepitelyal hücreler dışında epitelyal hücrelerde pozitif bulunmuştur (23,45,47).

Con A (Concanavalin A):Conavalia ensiformis bitkisinden elde edilen D-mannoz, D-glikoz, D-früktoz tipi şekerlere bağlanan

bir tür lektindir. Lektinler, protein ve glikoprotein yapısındadır ve bazı karbonhidrat gruplarına antijen-monoklonal antikor ilişkisine eşdeğer yüksek afinite ve spesifitelerinin olması histokimyasal çalışmalara girmelerine yol açmıştır (15,31, 35,51).

Aub ve arkadaşları (3), malign tümör hücrelerinin normal karşılıklarına oranla lektini bağlama yeteneklerinin arttığını göstermişlerdir. Normal hücrede lektin reseptör bölgeleri hücre yüzeyine üniform dağılım göstermekte iken tümör hücresinde reseptör bölgeleri plazma membranının bir tarafında yığılım göstermektedir. Bramwell ve Harris (6), normal hücrede plazma membranındaki lektin reseptörleri monomerik iken malign neoplastik hücrelerde dimerik olduğunu ileri sürmektedirler (15,34,35).

Lektinlerin benign ve malign lezyonların ayırıcı tanısında bir yere sahip olabileceği düşünülerek, bu konuda çok sayıda çalışma yapılmış, ayrıca kanser hücrelerine lektin bağlanması ile tümörün diferansiasyonu ve invazyon gösterme özellikleri arasında korelasyonlar kurulmaya çalışılmıştır (15,28,31,32,34,35).

Yukarda belirtilen amaçlara yönelik değişik lektin tipleri denenmiştir. Bunlar arasında meme tümörlerinde diferansiasyonun araştırılmasında Peanut Aglutinin (PNA), tümör hücrelerinin lenf ve kan damarı invazyonunun belirlemede Ulex Europeus (UEA) yararlı bir lektin tipi olarak karşımıza çıkmaktadır (15).

Tümör hücrelerine bağlanmakta en etkili lektinlerin Wheat Germ Aglutinin (WGA) ve Con A olduğu ileri sürülmektedir. Tümörün spontan, kimyasal initiatör, viral ajan yada ionize radyasyon etkisiyle oluşup oluşmadığına bakmaksızın bu iki lektin tüm tümör hücrelerini bağlamaktadır (35).

Hücrenin glukoz transport sisteminde görev aldığı anlaşılan glikoprotein reseptöre, Con A'nın bağlanma özelliği WGA dan daha üstündür (6).

Bu güne kadar literatürde deri lezyonları (35), meme tümörleri (15,20,34,39), Hodgkin hastalığı (1), Kronik myeloid lösemi (48), Serviks karsinomları ve prekanseröz lezyonları (12,13,14), Endometrial karsinomlar (31), Non Hodgkin lenfomalar (43,44), akciğer, karaciğer, pankreas ve kolon primer karsinomları, kas ve bağ dokusu primer tümörleri (35), Con A ile değerlendirilmiştir. Con A'nın histiyositlere de bağlanma özelliği olduğu belirtilmektedir (43,44).

Fare submandibuler tükrük bezinde Con A granüler kıvrıntılı tübüllerin gösterilmesinde ve deneysel olarak oluşturulan tükrük bezi epidermoid karsinomunda çalışılmıştır (40,51). Araştırdığımız kaynaklarda insan tükrük bezinde ve tümörlerinde Con A ile yapılmış bir çalışma bulamadık.

Çeşitli histokimyasal, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmaların ışığında değişik görüşler ile yeni sınıflandırmalar ortaya konulmuş ise de, günümüzde hala günlük uygulamada en yaygın olarak kullanılan sınıflandırma Foote ve

Frazell'in (19) çalışmasını temel almaktadır (7,11,53,54).

Yine bu çalışmaya dayanan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre tükrük bezi tümörlerini şu ana başlıklar altında toplamak mümkündür (53);

I-EPİTELYAL TÜMÖRLER

A-ADENOMLAR

1-Pleomorfik adenom (Mixed tümör)

2-Monomorfik adenomlar

a)Adenolenfoma

b)Oksifilik adenom

c)Diğerleri

B-MUKOEPİDERMOİD TÜMÖR

C-ASINIK HÜCRELİ TÜMÖR

D-KARSİNOMLAR

1-Adenoid kistik karsinom

2-Adenokarsinom

3-Epidermoid karsinom

4-İndiferansiye karsinom

5-Pleomorfik adenomda karsinom (Malign Mixed tümör)

II-NON-EPİTELYAL TÜMÖRLER

III-KLASİFİYE EDİLEMİYEN TÜMÖRLER

IV-EŞLİK EDEN DURUMLAR

a)Benign lenfoepitelyal lezyon

b)Sialosis

c)Onkositosis

I-EPİTELYAL TÜMÖRLER

A-ADENOMLAR:

1-Pleomorfik Adenom:En fazla majör tükürük bezlerinde ve özellikle parotis glandında yerleşen, herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte çoğunlukla orta yaşta ve kadınlarda saptanan (Kadın/Erkek K/E: 4/3) pleomorfik adenom, tükürük bezlerinin en sık rastlanan tümörüdür ve parotis bezi tümörlerinin % 65-75'ini oluşturur (9,45,54,57).

Makroskopik olarak pleomorfik adenomlar iyi sınırlı, genellikle 2-6 cm çaplarında, yer yer kistik alanlar içeren, soluk sarı renkte sıklıkla kaygan mukoid materyal bulunduran tümör görünümündedirler (54).

Tümör bir iki sıralı küboidal epitel ile döşeli ve myoepitelyal hücrelerle çevrili duktus veya asini benzeri düzensiz tübüler yapılar, poligonal veya içsi epitelial adalar ile mezenkimal dokuları taklit eden hyalen miksoid veya kondroid ara maddeden oluşan bifazik görünümündedir. Pleomorfik adenom terimi tümörün epitelial orijinli olduğunu belirlemek ve aynı zamanda değişik histolojik görünümler içerdiğini vurgulamak amacı ile kullanılır (42,54). Epitelial hücrelerde skuamöz metaplazi izlenebilir. Epitelial komponentde duktal epitel ve myoepitelyal kökenin olduğu ve ara maddenin bu hücreler tarafından yapıldığı kabul edilmektedir. Histolojik yapı hücresel elemanlar ve ara

madde içeriği yönünden tümörden tümöre ve aynı tümörde alandan alana farklılık gösterir. Kural olarak minör tükrük bezlerinde gelişen pleomorfik adenomlar ara maddeden fakir, hücreden zengin yapıdadır. Duktal lümenlerde, kondromiksoid alanlarda hem epitelyal hemde mezenkimal müsin bulunur (9,11,42,45,54,57).

Yavaş büyüyen ve iyi huylu olduğu kabul edilen bu tümörlerde esas problem rekürrens gösterme eğilimi olarak karşımıza çıkmaktadır. Kapsül korunarak uygun cerrahi eksizyon yapıldığında rekürrens oranı azalmaktadır. Her ne kadar benign mikroskopik görünümde olan pleomorfik adenomların akciğer ve diğer organlara metastaz yaptığı ve metastazların da orijinal primer tümör gibi benign olduğu bildirilmekte ise de bu durumlarda malign pleomorfik adenomların varlığı gözönünde bulundurulmalıdır (45,54).

2-Monoforfik Adenomlar ;Monomorfik adenomlarda epitel herhangi bir karakteristik konfügurasyonu temsil edecek şekilde, tümörün her alanında aynı görünümde bulunur ve pleomorfik adenom için karakteristik olan mezenşim benzeri dokulara ait hiç bir bulgu içermez (54).

a)Adenolenfoma :Karakteristik özellikleri ilk kez Warthin tarafından tanımlanan adenolenfomalar, sıklıkla parotis bezinde yerleşir, nadiren üst servikal bölge, submandibuler gland ve ender olarak minör tükrük bezlerinde rastlanabilir. Daha çok 55-65 yaşları arasında ve erkeklerde (K/E: 1/5) görülür. % 5-15 oranında bilateraldir ve aynı tükrük bezinde multifokal tümör

gelişebilir. Parotis bezi tümörlerinin % 5-10'unu oluşturur (9,50,54).

Makroskobik olarak adenolenfomalar ovoid, düzgün yüzeyle, yer yer kistik alanlar içeren, yumuşak, kesit yüzü kist sıvısı nedeniyle sarı, gri, bazen kahverengi renkte, yer yer jöle kıvamında veya papiller yapılar halindedir (54).

Tümör, içte ince granüler eozinofilik sitoplazmalı kolumnar, dışta küboidal, iki sıralı epitel ile döşeli tübüler, papiller ve kistik yapılar içerir ve stromasında değişen oranlarda, sıklıkla germinal merkezleri belirgin folliküllere sahip lenfoid doku bulunur. Epitelyal hücreler arasında mukus sekrete eden ve sebasöz diferansiyasyon gösteren hücreler ve lenfoid dokuda histiositler bulunabilir.

Tümör epitelyal hücrelerinin duktal epitelyal hücrelere benzerliği vurgulanmakta, tümörün histogenezisi hakkında lenf nodları içerisine yerleşmiş heterotopik tükrük bezi dokusundan gelişebileceği veya neoplastik epitelyal proliferasyona hipersensivite yanıtı olarak lenfoid dokunun bulunabileceği şeklinde iki teori öne sürülmektedir (11,50,54).

Lenfoid stromanın poliklonal nitelikte olduğu gösterilmiştir (45).

Yavaş büyüyen iyi huylu bir tümördür. Cerrahi eksizyonu küratif olup ender rekürrens gösterir (9,45,54,57).

b)Oksaifilik Adenom:Seyrek görülen bu iyi huylu tümör, parotis bezi tümörlerinin % 1'ini oluşturur. 55-70 yaşları arasında

kadınlarda sıktır (45,54).

Makroskobik olarak;solid, iyi sınırlı, genellikle küçük karakteristik olarak ten rengindedir (54).

Stromadan fakir olan tümörde, mitokondriden zengin, granüler eozinofilik sitoplazmalı, epitel hücreleri paralel kordonlar veya solid asiner gruplar halinde düzenlenmiştir. Tümör hücrelerinin transforme dukto-asiner hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir (45,54,57).

Lokal eksizyon küratiftir, rekürrens son derece nadirdir. Metastaz yapmış oksifilik adenomlardan bahsedilmekte ise de bunlardan çok azında tükrük bezi lezyonu gösterilebilmiştir. Ayrıca onkositik diferansiasyon gösteren adenokarsinom tanımlanmıştır (45,54,57).

c-Diğer Adenomlar:Seyrek görülen bu grup adenomlar kadınlarda, parotiste daha sık olup, tüm parotis tümörlerinin % 1.8'ini oluştururlar. Monomorfik adenom tanımına uygun olarak oldukça üniform yapıda olan bu iyi huylu tümörler, farklı histolojik tiplerinin bulunması nedeni ile isimlendirmede tartışmaya yol açmakta, hücre tipine göre veya hücre düzenlenmesine uygun olarak subgruplara ayrılmaktadırlar. Karışıklık özellikle myoepitelyal, rezerv ve bazal hücre gibi köken aldığı hücre tipinin saptanmasında görüşlerin farklı olmasından doğmaktadır. Bu tümörlerin, oranları değişebilmekle birlikte hem duktusları döşeyen, hem de dış zondaki hücrelerden köken aldığı kabul edilmektedir (54).

Makroskobik olarak, tipik yuvarlak, ovoid, düzgün yüzeyli kapsüllü, yumuşak, kesit yüzü soluk pembe, beyaz renkte tümörlerdir (54).

Tükrük bezi tümörleri klasifikasyonundaki ayırıcı tanıda problem yaratan histolojik çeşitlilik monomorfik adenomda daha büyük ölçüye ulaşmaktadır. Bu nedenle literatürde ve klasik kitaplarda farklı gruplandırmalara rastlamak mümkündür. Biz burada DSÖ'nün benimsediği subgrupları esas alarak klasik kitaplar ve literatürden derlediğimiz bilgileri kıyaslayarak özetledik.

Bazal Cell adenomlar mikroskopik olarak fibröz stroma arasında oldukça üniform, küçük koyu boyanan bazaloid hücrelerden oluşur. Solid, trabeküler, tübüler ve membranöz histolojik tipleri tanımlanmıştır. Solid şekilde tümör hücre kümeleri çevresinde palizad yapma eğilimi izlenir. Trabeküler tipte, bazaloid hücreler anastomozlaşan kordonlar ve adalar meydana getirir. Tubuler tipte içte duktal tip epitel, dışta myoepitelyal hücrelerden oluşan tubuler yapılar gözlenir. Duktular yada kanaliküler adenom adı da verilir. Membranöz patern kalın eozinofilik, PAS pozitif, hyalen lamina ile ayrılan bazaloid hücre adalarından meydana gelmiştir ve histolojik yapı dermal silindriomalara benzer (11,45,54,57).

Clear Cell adenomda ince retiküler bir stroma arasında içte küboidal duktal tip epitel hücreler ve dışta hidropik, şeffaf sitoplazmalı myoepitelyal hücrelerden oluşan tubuler yapılar halinde izlenir. Uygun fiksasyonda sitoplazmada glikojen varlığı gösterilebilir.

Sebaseous Adenom; normal tükürük bezinde ve çeşitli tükürük bezi tümörlerinde sebaseous görünümde hücreler bulunabilir. Yağ pozitif, glikojen negatif, glandüler epitelyal hücrelerin fibröz stroma arasında yer aldığı saf sebaseöz adenomlara tükürük bezinde nadiren rastlanır (45).

Myoepitelyoma; her ne kadar myoepitelyal hücreler bir çok tükürük bezi tümörünün komponenti ise de hemen hemen tamamen myoepitelyal nitelik gösteren iğ şeklinde veya plasmositoid hücreler veya bunların karışımından oluşan tümörler tanımlanmıştır.

Bu neoplazmlarda tubuler yapılara rastlanmaz, kondromiksoid alanlar bulunabilir ve hatta bazen tümör tamamen kondromiksoid yapıdadır. Bu nedenle myoepitelyomaların benign pleomorfik adenom spektrumu içinde mi yoksa ayrı bir antite mi olduğu tartışmalıdır (11,45,54,57).

B-MUKOEPİDERMOİD TÜMÖR (Mukoepidermoid karsinom):Minör tükürük bezi tümörlerinin % 10-30'unu, majör tükürük bezi tümörlerinin % 5-10'unu oluşturan mukoepidermoid tümör en sık (% 90) parotis bezinde görülür. En sık rastlanan çocukluk çağı tükürük bezi tümörü olmasına karşın en fazla görüldüğü yaş grubu 20-60 yaşları arasındır ve kadın-erkek oranı eşittir (44,54,57).

Makroskobik olarak, sınırları seçilemeyen, 1.5-5 cm. çaplarında, solid, yer yer kistik, kapsüllü, genellikle gri, sarı-beyaz renkte tümörlerdir (54).

Bu neoplazmda fibröz stroma arasında yer alan kistleri

döşeyen hücreler mukus salgılayan, skuamöz, intermediate ve seffaf niteliktedir. Hakim olan hücre tipi ve kistik alan içeriğine göre prognoz ve klinik stage ile ilişkiyi belirleyen üç grade'e ayrılır. Mukus salgılayan hücre ve kistik alan bolluğu, düşük grade'i, diğer hücre tiplerinin baskın olması ve solid yapı yüksek grade'i simgeler. Belirgin nükleer atipi, sık mitoz ve yaygın nekroz bu tümör için grade ne olursa olsun tipik değildir. Bu unsurların varlığında az diferansiye adenokarsinom yada adenoskuamöz karsinom göz önünde bulundurulmalıdır. Yavaş büyüyen bu tümörler çevreye invazyon ve seyrek olarak metastaz yapabilmeleri nedeni ile son yıllarda karsinom kategorisine sokulmaktadır (11,21,45,53,54,57).

Cerrahi eksizyonu takiben, düşük grade'li olgularda beş senelik yaşam oranı % 98, yüksek grade'lilerde % 56'dır (45).

C-ASİNIK HÜCRELİ TÜMÖR (Asinik hücreli karsinom):Tükrük bezi tümörlerinin % 1-3'ünü oluşturan, en sık parotis bezinde görülen ve parotis tümörlerinin % 3-5'ini kapsayan, en sık beşinci dekatta ve daha çok kadınlarda (K/E: 3/1) rastlanan bir neoplazmdır (45,54).

Makroskobik olarak;tek, iyi sınırlı, genellikle belirgin kapsüllü, kesit yüzeyi sarı-beyaz renkte, dar fibröz stromalıdır. Yer yer nekroz ve hemoraji odakları izlenebilir (54).

Mikroskopik yapı vakadan vakaya farklılık gösterir. Genellikle seröz asiner hücrelere benzeyen, bazofilik granüler

sitoplazmalı tümör hücreleri, solid, mikrokistik, papiller-kistik ve follüküler yapılar oluşturabilir. Epitelyal hücreler, vakuoler, şeffaf sitoplazmalı ve nonspesifik glandüler tipte de olabilir. Vakaların dörtte üçü bu hücre tiplerinden birden fazlasını içerir. Histolojik yapının bu denli çeşitli olmasından tümörün sekretuar asiner hücre, intercalated duktus hücresi, myoepitelyal hücre ve pluripotansiyel rezerv hücre gibi çeşitli hücre tipleri içeren terminal dukto-asiner ünitte köken alması sorumlu tutulmaktadır. Tümör hücrelerinde sitoplazmik glikojen kapsamı nedeni ile diastazla solan PAS pozitif, mükür ve yağ negatif reaksiyon saptanır. Bu neoplazmlar lokal rekürrens, regional lenf nodüllerine ve uzak organlara metastaz yapma yeteneklerinden ötürü son şemalarda karsinom grubuna dahil edilmiştir (45,54,55,57).

Cerrahi eksizyon sonucu beş yıllık yaşam oranı % 80'dir. 20 yıllık takipte bu oran % 56'ya düşer (45).

D-KARSİNOMLAR

1-Adenoid Cystic Carcinoma (Silindroma, Bazalioma, Adenokistik karsinom):Bütün tümörler gözönünde tutulduğunda, submandibuler gland neoplazmalarının % 17'sini, minör tükürük bezi neoplazmalarının % 15'ini, majör tükürük bezi neoplazmalarının % 4.4'ünü, parotis tümörlerinin % 1.2'sini oluşturur. 40-60 yaşlarında ve kadınlarda daha sıktır (45,54).

Makroskopik olarak, iyi sınırlı, ancak çevreye

infiltrasyon yapabilen, kesit yüzeyi gri, beyaz renkte, tümörlerdir (54).

Mikroskopik olarak, üniform bazaloid hücre kordon ve yuvaları, mukoid ve hyalen bir materyal içeren gland benzeri alanları çevreleyerek kribriform yapı oluşturur. PAS pozitif boyanan bu materyal tümör hücreleri tarafından yapılan bazal laminadan ibarettir. Tümör perinöral invazyona eğilim gösterir ve infiltratif karakterde olduğundan rekürrens oranı son derece yüksektir. Histolojik olarak kribriform patern dışında, tubuler ve solid formlarda görülebilir. Rekürrens ve yaşam oranları, tubuler tipte en iyi, kribriform paternde daha kötü ve solid tipte rekürrens % 100, 15 yıllık yaşam % 5'dir (45,54).

Adenoid kistik karsinomda prognozu etkileyen diğer faktörler ise, cerrahi sınırlarda tümör bulunması, anatomik bölge, primer lezyonun büyüklüğü, atipi derecesi ve lenf nodu metastazıdır. Ayrıca bu tümör sıklıkla akciğerlere metastaz yapar (45).

2-Adenokarsinom:Neoplastik duktus ya da tubulus oluşturmaya çalışan, tek bir hücre tipini içeren, bir kısmı mukus salgılayan, malign epitelyal tümörlerdir. Geliştikleri kısımlar ve oluşturdukları yapılar nedeni ile, tükrük bezi duktus karsinomu, terminal duktus karsinomu ve papiller adenokarsinom şeklinde alt gruplara ayrılırlar (45,54).

Makroskopik olarak, sınırları düzensiz, infiltratif, kesit yüzeyi mukoid ya da kanamalı görünümde tümörlerdir (54).

Tükrük bezi duktus karsinomu, genellikle yaşlı erkeklerde en sık parotiste görülür. Memenin duktal karsinomunu taklit eder. Çok agresiv olup mortalite oranı % 70'dir (45).

Terminal duktus karsinomu, yeni tanımlanmış bir tümör olup, en çok oral kavitedeki minör tükrük bezlerini tutar (45).

Papiller adenokarsinomlar, tüm parotis tümörlerinin % 3'ünden azını oluşturur ve iyi sınırlı papiller yapılar halindedir. Genellikle müsin salgırlar ve düşük-yüksek grade'li tiplere ayrılırlar. Yüksek grade'li tiplerde prognoz çok kötüdür (45,54).

3-Epidermoid Karsinom:Saf tükrük bezi epidermoid karsinomu nadirdir. Çabuk büyür ve çevre dokuyu infiltre ederler (54).

4-İndiferansiye Karsinom:Herhangi bir sınıfın içerisine dahil edilemeyecek ölçüde az diferansiye epitelyal yapıların oluşturduğu malign bir tümördür. Perinöral invazyon bulunabilir. Beş yıllık yaşam oranı % 20-30'dur (45,54).

5-Pleomorfik Adenomda Karsinom (Malign Mikst Tümör):Malign mikst tümörün iki ana kategorisi vardır. Bunlardan birincisi, daha önceden mevcut olan benign mikst tümör zemininde malign transformasyondur. Bu komplikasyon benign mikst tümörlerin % 5-10'unda görülür. Klinik olarak uzun zamandan beri bulunan tümörün, birden büyümeye başlaması, ağrı ve fasial paralizidir. Bir ameliyat ve/veya radyasyon tedavisi öyküde vardır (45,54).

Makrosbik olarak, pleomorfik adenoma benzer görünümde olup, yer yer sert fibröz alanlar ile nekroz ve dejenerasyon

odakları görülür. Kesit yüzü nekrozun şiddetine göre değişiklikler göstermekle birlikte genellikle sarı, beyaz renktedir (54).

Mikroskopik olarak önceden benign mikst tümör bulunduğunun veya benign ve malign alanların aynı neoplazmda gösterilmesi ile tanı kesinleşir. Bu tümörlerde malignite epitelyal komponentle sınırlıdır (45,54).

İkinci tip malign mikst tümörde ise, tıpkı benign mikst tümörde olduğu gibi bifazik kompozisyon vardır. Epitelyal ve mezenşim benzeri elemanların her ikisi birden malign görünümündedir. İlki bir duktal karsinom yapısında iken, ikincisi kondrosarkom yapısındadır. Bu tümörlere bu nedenle gerçek malign mikst tümör veya karsinosarkom adları verilmektedir (45,54).

Son derece agresiv ve sıklıkla hızla ölüme götüren tümörlerdir (45,54).

MATERYAL-METOD

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1986-1989 yılları arasında tanı almış tükrük bezi cerrahi eksizyon spesmenlerinden, 13 pleomorfik adenom, 7 adenolenfoma, 4 adenoid kistik karsinom, 3 malign mikst tümör, 2 mukoepidermoid tümör, 2 monomorfik adenom*, 1 adenokarsinom*, ve T.C. SSB Adana Devlet Hastanesi Patoloji Laboratuvarı arşivinden 1 asinik hücreli karsinom*; toplam 33 tümör ve 1 sialadenitis olmak üzere 34 vaka çalışma grubuna alındı.

Cerrahi olarak eksize edilen dokular ve kontrol olarak alınan bir serömüköz tükrük bezi, % 10'luk formalin solüsyonunda tespit edildikten sonra rutin takip işlemlerinden geçirildi, hazırlanan parafin bloklardan yapılan 5 mikron kalınlığında ki kesitlere, Hematoksilen+Eozin (H.E), Periodic Asid Schiff (PAS) (Mc.Manus tekniği)(8), Diastase PAS, Müsikarmen (Mayer's Mucicarmine tekniği) ve Alsiyan mavisi (Alcian Blue ph:2,5 teknik) (36), ve Anti S-100 protein (S-100), anti Epitelial Membran Antijen (EMA) [S-100 (DPC S11S003), EMA (DPC EMSC003)]

*1 monomorfik adenom, adenokarsinom ve asinik hücreli karsinom tanıli vakalarımız 1990 yılında rapor edilmiştir.

Avidin-Biotin kompleks immunoenzimatik işaretleme ve Biotin ile işaretli Concanavalin A (Con A) [Strept A-B Universal Monoklonal Mouse, Poliklonal Rabbit Kit(DPC CKMU1), Con A(Sigma, C-2272)*] Avidin-Biotin kompleks peroksidaz yöntemleri uygulandı. Con A boyama yönteminde tripsin ile muamelede Powdered Tripsin [Merck,(pancreasprotease Art 8367)] kullanıldı.

Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Strept Avidin - Biotin Boyama Yöntemi : (25,38)

Dokuların Hazırlanması:

Parafin bloklardan her lam üzerine 5 mikron kalınlığında pozitif ve negatif kontrol için iki ayrı kesit alındı. Kesitler deparafinize edilip alkollerden geçirildikten sonra fosfat tamponlu salinde (PBS) yıkandı. Her kesitin çevresi dikkatlice kurutuldu. Kesitler nemli ortama konuldu. Bu evreden başlayarak her basamakta kurutma işlemi tekrarlandı.

* Con A yöntemi için kullandığımız Sigma C-2272 katalog no'lu concanavalin A % 2'lik taze insan A kan grubu eritrosit süspansiyonunu minimum 15.6 µgr./ml. konsantrasyonunda aglutine edebilmektedir.

Boyama Evreleri:

1-Her kesitin üzerini tamamen kaplayacak şekilde 2-3 damla "Peroksidaz Blocking Reagent" (% 3 Hidrojen peroksidaz solüsyonu) damlatılarak beşer dakika oda sıcaklığında, nemli ortamda bekletildi. Burada amaç ortamda mevcut endojen peroksitleri yok ederek nonspesifik zemin boyanmasını azaltmaktır.

2-Slaytların üzerindeki fazla solüsyon dökülerek kesitler önceden hazırlanmış fosfat Buffered tampon solüsyonunda (PBS 0.01 m. PH.7.2) 5 dakika süre ile yıkandı.

3-Kesitlerin tüm yüzeyini kaplayacak şekilde 2-3 damla fare serumu (Nonspesifik Blocking Reagent) damlatıldı. 20 dakika nemli ortamda bekletildi. Burada amaç antikorların kollajen veya retikülin liflerindeki protein moleküllerine nonspesifik bağlanmasından sonuçlanabilecek zemin boyanmasını azaltmaktır. Daha sonra lam üzerindeki fazla serum dikkatlice döküldü, ancak yıkama yapılmadı.

4-Kesitlerden birine primer antikor (Anti S-100 protein antibodi ve anti EMA antibodi), diğerine ise "negatif kontrol reagent" damlatıldı kesitler birer saat nemli ortamda, oda sıcaklığında bekletildi.

5-Kesitler PBS solüsyonunda 5'er dakika yıkandı.

6-Kesitlere anti S-100 ve anti EMA için monoklonal 2-3 damla "linking reagent" (bağlayıcı anti-fare immünglobulini)

damlatıldı, oda sıcaklığında, nemli ortamda 30'ar dakika bekletildi.

7-PBS solüsyonunda slaytlar 5'er dakika süre ile yıkandı.

8-Her kesitin yüzeyini tamamen kaplayacak şekilde 2-3 damla Horseradish peroksidaz ile konjuge strept avidin damlatıldı. 30'ar dakika oda sıcaklığında, nemli ortamda bekletildi.

9-Kesitler 5'er dakika süre ile PBS solüsyonunda yıkandı.

10-Kesitlere, tarife göre hazırlanan dimethyl formamide içinde 3-amino-9-ethyl carbazole (AEC Working Color Reagent) bol miktarda damlatıldı ve 15 dakika süre ile oda sıcaklığında, nemli ortamda bekletildi.

11-Slaytlar musluk suyuyla yıkandı.

12-Mayer Hematoksilin ile 30-60 saniye zemin boyaması yapıldı, yıkanarak % 0.3'lük amonyaklı su ile mavileştirildi, yıkandı.

Kesitler gliserin jel ile kapatılarak mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi.

Biotin ile İşaretli Con A Boyama Yöntemi: (15,35)

1-Parafin bloklardan hazırlanan kesitler deparafinize edilip alkollerden geçirildi. Suya girilmeden PBS de yıkandı. Doku kesitlerinin çevresi dikkatlice kurutuldu. Kesitler nemli ortama konuldu. Bu evreden başlayarak her basamakta kurutma işlemi tekrarlandı.

2-% 3'lük H₂O₂ 'in sudaki solüsyonunda 10 dakika

tutularak kesitlerdeki endojen peroksidaz yok edildi.

3-PBS solüsyonunda 3-5 dakika yıkandı.

4-% 1'lik pH:7.8 olan tripsin solüsyonu ile 15 dakika, 37 C derecede, nem odasında tripsin dijesyonu yapıldı.

5-PBS solüsyonunda 3-5 dakika yıkandı.

6-Kesitlerden birine 10 µgr./ml. konsantrasyonundaki Con A diğerine PBS solüsyonu damlatıldı ve 2 saat nem odasında inkübasyona bırakıldı.

7-PBS solüsyonunda 5 dakika süre ile yıkandı.

8-Kesitlerin yüzeyini kaplayacak şekilde "linking reagent" (bağlayıcı anti-fare immünglobulini) damlatıldı. Oda sıcaklığında, nemli ortamda 30'ar dakika bekletildi.

9-PBS solüsyonunda slaytlar 5 dakika süre ile yıkandı.

10-Her kesitin yüzeyini tamamen kaplayacak şekilde, 2-3 damla Horseradish peroksidaz ile konjuge streptavidin damlatıldı. 30'ar dakika, oda sıcaklığında nemli ortamda bekletildi.

11-Kesitler 5'er dakika süre ile PBS solüsyonunda yıkandı.

12-Kesitlere tarife göre hazırlanan dimethyl formamide içinde 3-amino-9 ethyl carbazole (AEC Working Color Reagent) bol miktarda damlatıldı ve 15-20 dakika süre ile oda sıcaklığında, nemli ortamda bekletildi.

13-Slaytlar musluk suyunda yıkandı.

14-Mayer Hematoksilen ile 30-60 saniye zemin boyaması yapıldı ve yıkandı.

Kesitler gliserin jel ile kapatılarak mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi.

EMA, S-100 ve Con A uygulamalarında negatif kontrollerde boyanma gözlenmemesine (endojen peroksit blokajına) özen gösterilmiştir.

EMA, S-100 ve Con A uygulamalarında Color Reagent olarak AEC kullanılmasından dolayı turuncu-kahverengi boyanış pozitif olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada 1986-1989 yılları arasında tanı almış 13 pleomorfik adenom, 7 adenolenfoma, 4 adenoid kistik karsinom, 3 malign mikst tümör, 2 mukoepidermoid karsinom, 2 monomorfik adenom*, 1 adenokarsinom* ve T.C. S.S.Y.B. Adana Devlet Hastanesi Patoloji Laboratuvarı arşivinden 1 asinik hücreli karsinom* toplam 33 tümör ve 1 sialadenitis olmak üzere 34 vakanın raporları ve dosyaları gözden geçirilmiş, hastanın yaşı, cinsiyeti, tümör lokalizasyonu, uygulanan cerrahi ve histolojik tanı Tablo-I'de gösterilmiştir. En genç vaka 17, en yaşlı vaka 75 yaşındadır. Yaş ortalaması 43.55 olarak bulunmuştur. 21 vaka erkek (% 61.7), 13 vaka kadındır (% 38.3).

Çalışma grubumuza aldığımız 34 vakaya ve normal tükürük bezine ait parafin doku kesitleri H.E, PAS, Musikarmen, Alsiyan mavisi boyanarak ışık mikroskopik düzeyde değerlendirilmiş, vakaların histolojik tanı ve histokimyasal boyanma özellikleri Tablo-II'de özetlenmiştir.

* Adenokarsinom, 1 monomorfik adenom ve asinik hücreli karsinom tanılı vakalarımız 1990 yılında rapor edilmiştir.

TABLO I : VAKALARIN YAŞ, CİNSİYET, LOKALİZASYON ve HISTOPATOLOJİK TANI DAĞILIMI

PATOLOJİ PROTOKOL NO:	HASTA	CİNSİY.	YAŞ	LOKALİZASYON	CERRAHİ	HISTOPATOLOJİK TANI
1. 2572/86	R.C.	Erkek	29	PAROTİS	Total parotidektomi	Pleomorfik Adenom
2. 4977/86	A.R.K.	Erkek	64	SUBMANDİBULAR GLAND	Tümör eksizyonu	"
3. 6091/86	A.Ç.	Erkek	32	YUMUŞAK DAMAK	Tümör eksizyonu	"
4. 7461/87	Z.G.	Erkek	32	PAROTİS	Total parotidektomi	"
5. 5465/88	E.T.	Kadın	27	BUCCAL BÖLGE	Tümör eksizyonu	"
6. 9708/88	D.D.	Kadın	17	PAROTİS	Tümör eksizyonu	"
7. 1251/89	S.S.	Kadın	29	ÜST DUDAK	Tümör eksizyonu	"
8. 1927/89 (2704/89)	M.A.	Erkek	23	PAROTİS	Biopsi	"
9. 2412/89 (2491/89)	Ş.E.	Kadın	45	SUBMANDİBULAR GLAND	Tümör eksizyonu	"
10. 8172/89	M.U.	Kadın	33	PAROTİS	Parsiel parotidektomi	"
11. 9005/89	P.A.	Kadın	37	PAROTİS	Tümör eksizyonu	"
12. 9881/89	N.E.	Kadın	33	PAROTİS	Parsiel parotidektomi	"
13. 11258/89	A.E.	Erkek	32	PAROTİS	Parsiel parotidektomi	"
14. 769/87	C.A.	Erkek	40	PAROTİS	Parsiel parotidektomi	Adenolenfoma
15. 4366/87	İ.Ü.	Erkek	47	PAROTİS	Tümör eksizyonu	"
16. 6565/88	Ü.K.	Erkek	50	PAROTİS	Tümör eksizyonu	"
17. 6747/88	Ü.Y.S.	Erkek	56	PAROTİS	Parsiel parotidektomi	"
18. 9490/88	Ş.S.	Erkek	50	PAROTİS	Parsiel parotidektomi	"
19. 67/89	F.K.	Erkek	42	PAROTİS	Parsiel parotidektomi	"
20. 2783/89 (2147/89)	M.H.	Erkek	59	PAROTİS	Total parotidektomi	"
21. 6253/86 (1266/86)	C.V.	Erkek	31	SUBMANDİBULAR GLAND	Biopsi	Adenoid Kistik Karsinom
22. 6010/86	C.K.	Kadın	35	SUBMANDİBULAR GLAND	Tümör eksizyonu	"
23. 6579/88	S.K.	Erkek	55	BUCCAL BÖLGE	Biopsi	"
24. 7030/89 (6602/89)	M.G.	Erkek	59	AĞIZ TABANI	Tümör eksizyonu	"
25. 5937/87 (5935/87)	N.Y.	Kadın	38	PAROTİS	Total parotidektomi	Malign Mikst Tümör
26. 7031/87	H.Y.	Kadın	75	PAROTİS	Biopsi	"
27. 7734/89 (7427/89)	E.B.	Kadın	50	PAROTİS	Biopsi	"
28. 6101/86	A.Ç.	Erkek	65	BUCCAL BÖLGE	Tümör eksizyonu	Mukoepidermoid Karsinom
29. 7029/89 (6469/89)	E.G.	Kadın	56	DİL KÖKÜ	Tümör eksizyonu	"
30. 6909/88	E.K.	Kadın	50	PAROTİS	Tümör eksizyonu	Monomorfik Adenom
31. 1612/90	M.I.	Erkek	39	PAROTİS	Tümör eksizyonu	"
32. 1480/90	S.C.	Erkek	60	PAROTİS	Biopsi	Adenokarsinom
33. 307/90 (D.H.)	S.D.	Erkek	40	PAROTİS	Tümör eksizyonu	Asinik hücreli karsinom
34. 10337/89	A.Y.	Erkek	61	SUBMANDİBULAR GLAND	Kitle eksizyonu	Sialadenitis

TABLO II : HISTOKİMYASAL BOYANMA ÖZELLİKLERİ

TÜMÖR	PAS	PAS DIASTAZ	MÜSİKARİMEN	ALSIAN MAVİSİ
1. Pleomorfik adenom (13 Vaka)	Kondromiksoid stroma + Hyalen alan + Hücre + Duktal lümen + Kistik alan +	Lümen ve hyalen stromada solma yok.	Kondromiksoid stroma + Hyalen alan + Hücre + Duktal lümen + Kistik alan +	Kondromiksoid stroma + Hyalen alan + Hücre + Duktal lümen +
2. Adenolenfoma (7 Vaka)	Goblet hücreler + Diğer hücreler + Kistik alan +	Solma yok.	Goblet hücreli varyantlarda Hücre + Sekret lümenal kenarda fokal + Kistik alan soluk +	Goblet olması muhtemel lümenal hücreler +
3. Adenoid kistik karsinom (4 Vaka)	Stroma + Hücre + Kistik alan +	Stromada solma + Kistik alanda solma +	Stroma + Hücre + Lümen +	Stroma + Hücre + Kistik alan +
4. Malign mikst tümör (3 Vaka)	Kondromiksoid alanalar + Hyalen alan fokal + Hücre + Lümen fokal +	Lümen ve hyalen alanda solma yok.	Kondromiksoid alanlar + Hücre + Lümen +	Kondromiksoid ve hyalen stromada + Hücre + Kondromiksoid alanlara geçiş bölgesinde fusiform hücrelerde stoplazmada + Lümen +
5. Mukoepidermoid Karsinom (2 Vaka)	Fibröz stroma soluk + Hücre kuvvetli + Lümen soluk +	Stroma solma + Epitel solma + Lümen solma +	Hücre + Lümen +	Fibröz stroma + Hücre + Lümen +
6. Monomorfik adenom (Bazal hücreli tübüler form) (2 Vaka)	Stroma + Hücre + Tübüler Lümen +	Solma +	Stromada fokal + Hücre + Tübüler Lümen +	Stroma + Hücre + Tübüler Lümen fokal +
7. Adeno Karsinom (1 Vaka)	Fibröz stroma + Hücre +	Solma +	Stroma + Hücre +	Stroma + Hücre +
8. Asinik Hücreli Karsinom (1 Vaka)	Stroma +	Solma +	Stroma + Hücre +	Stroma soluk + Hücre +
9. Sialadenitis ve kontrol serömüköz tükrük bezi	Seröz bezde + duktus + Müköz bezde +	Seröz bezde solma + Müköz bezde solma +	Seröz bezde + Müköz bezde +	Seröz bezde + Duktus + Müköz bezde asiner hücre + Duktal hücre +

Pleomorfik adenom vakalarımızın ikisinde (7461/87, 2572/86) kapsül dışına invazyon ve satellit nodüller görülmüş, bir vakada (8172/89) skuamöz metaplazi odakları ile satellit nodül izlenmiştir.

Warthin tümörü olgularımızdan birisinde (9490/88) epitelde skuamöz metaplazi saptandı. İki vakamızda (2783/89, 6565/88) epitelde goblet hücreleri izlendi.

13 pleomorfik adenom vakasının, 8'i parotiste, 2'si submandibular glandda 1'i yumuşak damakta, 1'i dudakta, 1'i de buccal bölgeye lokalize idi.

7 adenolenfoma vakasının 7'si de parotis lokalizasyonlu idi.

4 adenoid kistik karsinom vakasının 2'si submandibuler gland, 1'i ağız tabanı, 1'i de buccal bölge yerleşimli idi.

3 malign mikst tümör vakasının 3'ü de parotiste lokalize idi.

2 Mukoepidermoid karsinom vakasının birisi buccal bölge, diğeri dil kökü yerleşimli idi.

2 monomorfik adenom vakamızın ikisinde parotise lokalize idi.

Adenokarsinom ve asinik hücreli karsinom vakalarımız

parotise, sialadenitis vakamız ise submandibuler glanda yerleşimli idi.

Tüm vakaların 22'si (% 64.7) parotis, 5'i (% 14.7) submandibuler gland, 7'si (% 20.6) minör tükürük bezine lokalize idi (Grafik-I).

Tüm vakaların 17'sinde (% 50) tümör eksizyonu, 7'sinde (% 20.6) parsiel parotidektomi, 4'ünde (% 11.8) total parotidektomi, 6'sında (% 17.6) biopsi uygulanmıştır (Grafik-II).

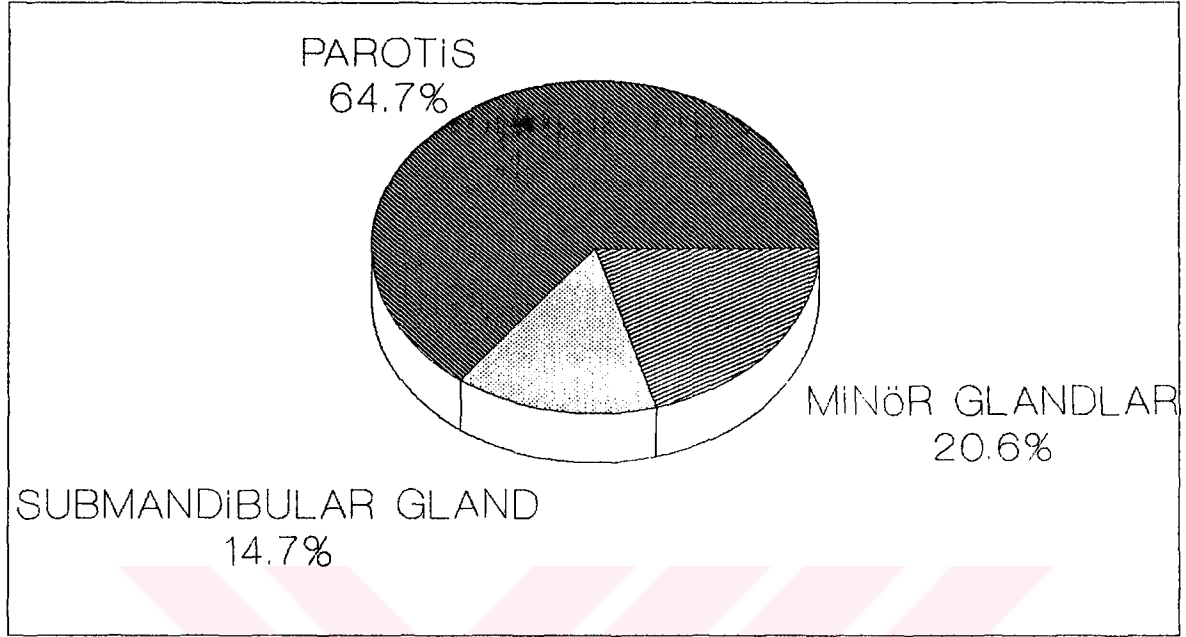
Kontrol olarak alınan serömüköz bezde, tümör yanında saptadığımız tükürük bezi lobüllerinde ve sialadenitis vakamızda seröz ve müköz bezde PAS ile pozitif boyanma saptandı, duktuslarda boyanma görülmedi, diastazla müköz bez boyandı, seröz bezde PAS pozitif alanlarda solma izlendi. Müsikarmen müköz bezde pozitif, seröz bezde negatif sonuçlanmıştır. Alsiyan mavisi yalnız müköz asiner bez epitelinde pozitif bulundu.

Pleomorfik adenomlar da PAS ile hyalen stroma, duktal lümen ve kistik alanlarda pozitif boyanma izlenmiş, diastazla solma görülmemiştir. Müsikarmen kondromikzoid stroma ve kistik alanda pozitif iken diğer alanlarda negatif özelliktedir. Alsiyan mavisi ile sadece kondromikzoid stroma ve duktal lümende boyanma gözlemlendi.

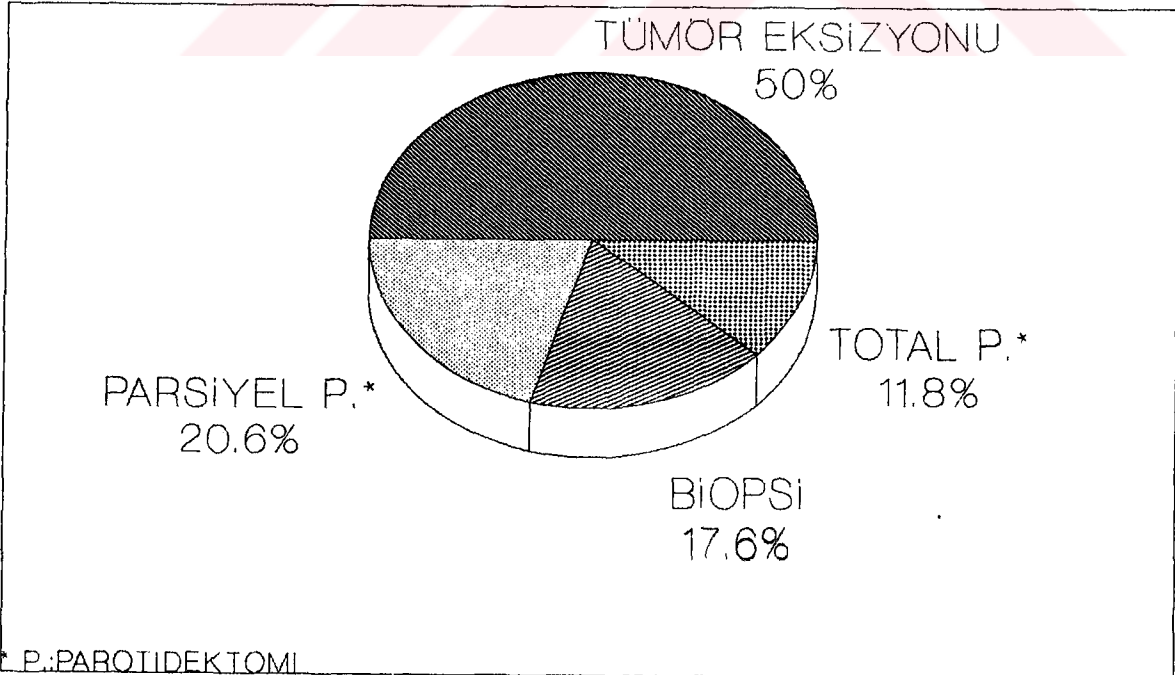
Adenolenfomalarda, goblet hücreleri içeren varyantlarda bu hücreler ve tüm olgularda kistik alanlar PAS ile reaksiyon

VAKALARIN DAĞILIMI

35



GRAFİK 1:LOKALİZASYONA GÖRE



* P.:PAROTİDEKTOMİ

GRAFİK 2:CERRAHİ İŞLEMLERE GÖRE

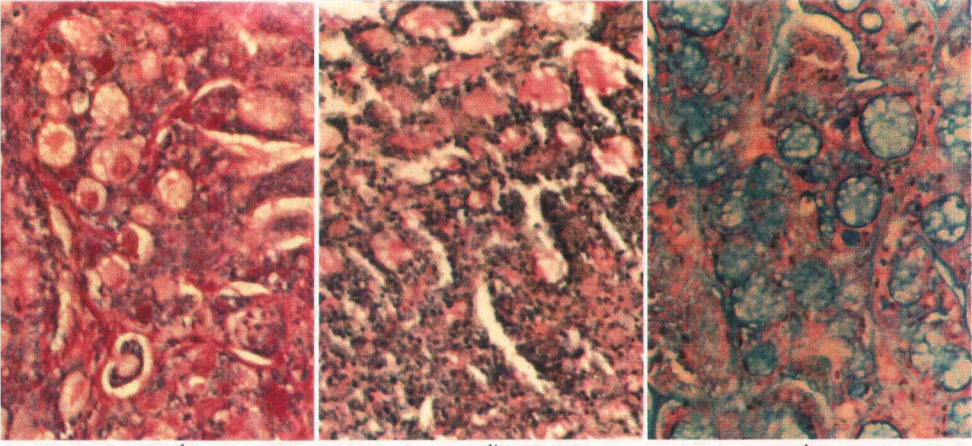
verirken diastaza rezistans saptandı. Müsikarmen ile goblet hücreli varyantlarda, bu hücrelerde belirgin ve tüm olgularda kistik alanda sekretin lüminal kenarında fokal soluk boyanma izlendi. Alsian mavisi goblet hücreli varyantlarda bu hücrelerde pozitif idi.

Adenoid kistik karsinomlarda, PAS ile stroma ve kistik alanlar boyanırken diastaza rezistans vardı. Müsikarmen lümende pozitif idi. Alsian mavisi stroma ve kistik alanlarda boyanma gösteriyordu (Resim-1 a,b,c).

Malign mikst tümörlerde hyalen stroma ve lümen PAS ile pozitif boyanırken diastazda solma yoktu. Müsikarmen kondromiksoid stroma ve lümende pozitif, hücrelerde negatif idi. Alsian mavisi kondromiksoid alanlara geçiş bölgesinde fusiform hücrelerde sitoplazmada ve lümende pozitif reaksiyon gösterdi.

Mukoepidermoid karsinom, PAS ile stroma ve lümen soluk hücre kuvvetli pozitif boyandı. Stroma ve lümende diastazla solma yokken, epitelde solma gözlendi. Müsikarmen ve Alsian mavisi hücre ve lümenlerde pozitif, alsian mavisi ayrıca fibröz stromada da pozitif idi (Resim-2 a,b,c).

Monomorfik adenomlarda PAS ile hücrede boyanma izlenmezken, tübüler lümen ve stroma diastaza dirençli boyanmışlardı. Müsikarmen ile sadece stromada fokal boyanma vardı. Bu bölgeler adeta adenoid kistik karsinom morfolojisini taklit ediyordu. Alsian mavisi stromayı boyarken tübüler lümende fokal



1a

1b

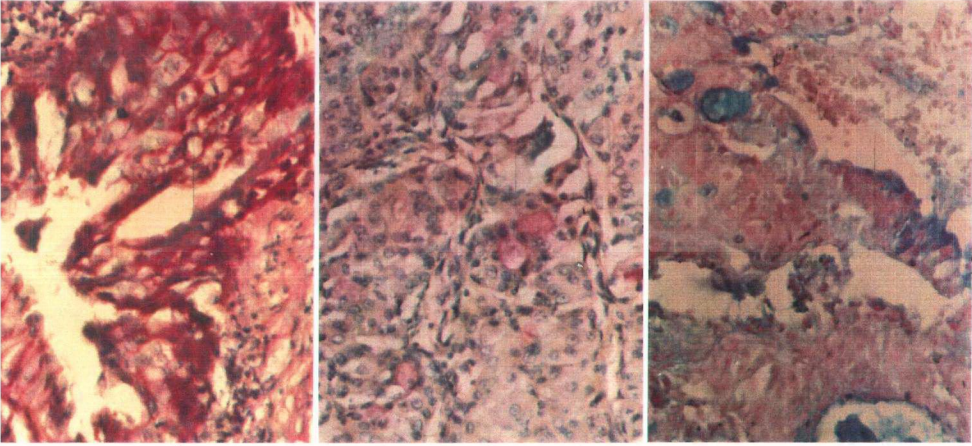
1c

Resim-1a:Adenoid kistik karsinom PAS ile stroma ve kistik alanlarda pozitif boyanma izlenmektedir.(PASx375)

b:Adenoid kistik karsinom Müsikarmen ile lümende pozitif boyanma görülmektedir. (Müsikarmen x 375)

c:Adenoid kistik karsinom Alsiyan mavisi ile stroma ve kistik alanlarda boyanma izlenmektedir.

(Alsiyan Mavisi x 375)



2a

2b

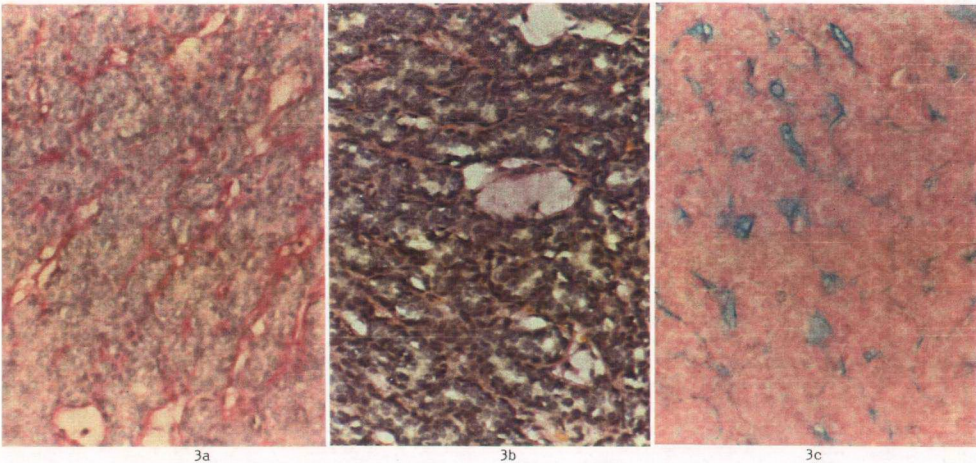
2c

Resim-2a:Mukoepidermoid epidermoid karsinom PAS ile hücrede pozitif boyanma görülmektedir. (PAS x 375)

b:Mukoepidermoid karsinom Müsikarmen ile hücre ve lümende pozitif boyanma izlenmektedir.(Müsikarmenx375)

c:Mukoepidermoid karsinom Alsiyan Mavisi ile hücre ve lümende pozitif boyanma görülmektedir.

(Alsiyan Mavisi x 375)



3a

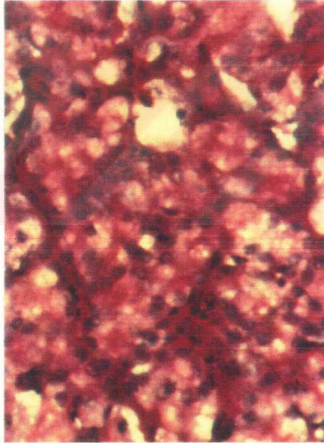
3b

3c

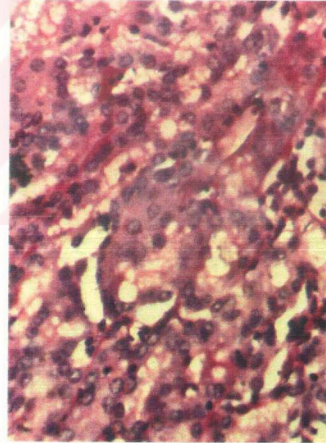
Resim-3a: Monomorfik adenom PAS ile stroma ve lümen boyanışı izlenmektedir. (PAS x 375)

b: Monomorfik adenom Müsikarmen ile stromada fokal boyanma görülmektedir. (Müsikarmen x 375)

c: Monomorfik adenom Alsin Mavisi ile stromal boyanış izlenmektedir. (Alsin Mavisi x 375)



4a



4b

Resim-4a: Anaplastik hücreli karsinom ^{*}PAS ile stromal boyanış görülmektedir. (PAS x 600)

b: Anaplastik hücreli karsinom ^{*}PAS Diastazla solma izlenmektedir. (PAS Diastaz x 600)

^{*} Vaka immünohistokimyasal olarak değerlendirildiğinde şeffah hücreli monomorf adenom tanısı almıştır.

zayıf boyanma göstermekteydi (Resim-3 a,b,c).

Adenokarsinom vakamızda diastaza dirençli,stromal PAS pozitif boyanma görüldü. Müsikarmen ve Alsian mavisi negatif sonuçlandı.

Asinik hücreli karsinom vakamızda, PAS ve Alsian mavisi ile stromal boyanma izlendi. Stroma diastazla solma gösterdi. Müsikarmen negatif sonuçlandı (Resim-4 a,b).

34 vakamız ve normal tükrük bezinde uyguladığımız Con A ve immünohistokimyasal yöntemlerle elde ettiğimiz bulgular Tablo-III a,b'de özetlenmiştir.

S-100 boya yöntemi ile;

Kontrol olarak alınan serömüköz bezde, tümör yanında saptadığımız tükrük bezi lobüllerinde ve sialadenitis vakamızda, periferik sinir S-100 pozitif, duktular epitel, asiner hücre negatif bulundu. Asiniler çevresinde iğ biçiminde myoepitelyal hücre boyanışı saptandı. Lenfositik infiltrasyon arasında az sayıda pozitif boyanan Langerhans hücreleri izlendi (Resim-5 a).

13 pleomorfik adenomda, boyanma şiddeti alandan alana ve tümörden tümöre farklılık göstermekle birlikte adalar oluşturan spindle ve poligonal hücre sitoplazmalarında daha sık ve yoğun pozitif boyanma saptandı. Tübüler diferansiasyon alanlarında hücreler seyrek boyanma gösterdi (Resim-6 a).

7 adenolenfomada, lenfoid dokuda dendritik hücreleri temsil eden dağınık pozitif boyanma gözlemlendi. Epiteli yaygın

TABLO III-a: SIALADENİTİS VE NORMAL TÜKRÜK BEZİ
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULARI

40

	S-100	EMA	Con A
Seröz Bez	-	+	Zayıf Üniform +
Müköz Bez	-	-	-
Myoepitelyal Hücre	+	-	-
Damar Endoteli	-	-	-

TABLO III-b: İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLERİN VAKALARA GÖRE DAĞILIMI

	Pleomorfik Adenom		Adenolenfoma		Adenoid Kistik Karsinom	Maligın Mikat Tümör	Mukoepidermoid Karsinom	Monomorfik Adenom	Adenokarsinom	Asinik Hücreli Kanser?
	Epitel	Epitel Arası	Lenfoid Dokü							
S-100	+	-	(±)	(±)	-	İyi dife-ransiyel tümör + Diğer alanlar ∅	- (±)	+	-	-
EMA	+	+	-	-	+	İyi dife-ransiyel tümör + Diğer alanlar ∅	+	-	Fokal +	+
Con A	(±)*	Zayıf +	-	(±)	Diffüz +	Diffüz +	Diffüz +	Diffüz -	Diffüz +	Diffüz -

(±) Seyrek pozitif hücre serpintisi

* Heterojen boyanma paterni

? Histokimyasal bulgular ile asinik hücreli karsinom tanısı alan bu vakada S-100, EMA ve Con A bulgularıyla şeffaf hücreli monomorf adenom tanısına varılmıştır.

skumöz metaplazi gösteren bir Warthin tümöründe S-100 negatif bulundu. Diğer vakalarda epitel arasında diffüz şiddetli pozitif boyanma görüldü (Resim-7 a).

4 adenoid kistik karsinomda, tümör hücre sitoplazmalarında negatif idi (Resim-8 a).

3 malign mikst tümörden ikisinde kondromiksoid stroma içindeki iğsi ve yıldızvari hücrelerde pozitif, bu iki vakadan birinde iyi diferansiye tümör alanlarında fokal pozitif, diğer tümör adalarında ve üçüncü malign mikst tümörde yaygın olarak negatif reaksiyon saptandı (Resim-9 a).

2 mukoepidermoid karsinomdan birinde tümörde negatif, diğerinde poligonal sitoplazmalı tümör hücrelerinden bir kısmında pozitif olduğu gözlemlendi (Resim-13 a).

2 monomorfik adenomda tümör hücrelerinde diffüz pozitif boyanış görüldü (Resim-10 a).

1 adenokarsinom vakamızda tümör epiteli negatif bulundu, tümör adaları çevresinde lenfositik infiltrasyon içinde ve tümör hücreleri arasında seyrek Langerhans hücre boyanışı izlendi (Resim-11 a).

1 asinik hücreli karsinom vakamızda asiniler çevresinde lenfositik infiltrasyon arasında langerhans hücrelerinde pozitif, tümör hücrelerinde negatif bulundu (Resim-12 a).

EMA boyama yöntemi ile;

Kontrol olarak aldığımız serömüköz bezde, tümör yanında saptadığımız tükrük bezi lobüllerinde ve sialadenitis vakamızda

seröz asinilerde hücrelerin lüminal kenarında, lineer membranöz, duktal epitelde sitoplazmik EMA pozitif boyanma izlenmiş, müköz bezler negatif olarak bulunmuştur (Resim-5 b).

13 pleomorfik adenom vakamızda, tubuler diferansiasyon gösteren alanlarda lüminal kenarda ve sekrette şiddetli boyanma olmakla birlikte spindle hücreli solid bölgelerde ve kondromiksoid alanlarda negatif bulunmuştur (Resim-6 b).

7 adenolenfoma vakamızda, epitelde şiddetli pozitif boyanma izlendi. Epiteli skuamöz metaplazi gösteren vakamızda da pozitif boyanma bulunmuştur (Resim-7 b).

4 adenoid kistik karsinom vakamızda, tümör hücrelerinde lüminal kenarda, membranöz ve asellüler mikrokistik bölgelerde sekrette pozitif boyanma izlenmiştir (Resim-8 b).

3 malign mikst tümör vakamızdan biri negatif, diğer iki vakamızda iyi diferansiye alanlarda daha şiddetli pozitif, indiferansiye bölgelerde dağınık pozitif veya negatif olarak saptanmıştır (Resim-9 b) .

2 mukoepidermoid karsinom vakamızda, poligonal sitoplazmalı tümör hücrelerinde şiddetli, glandüler lümendeki sekrette hücrelere yakın kenarda boyanma izlenmiştir (Resim-13 b).

2 monomorfik adenomda, tümör hücrelerinde diffüz olarak negatif bulunmuştur (Resim-10 b).

1 adenokarsinom vakamızda tümörde fokal alanlarda pozitif boyanma gözlemlendi.

1 asinik hücreli karsinom vakamızda, tümör hücrelerinde

membranöz pozitif boyanma izlenmiştir (Resim-12 b).

Con A boyama yöntemi ile;

Kontrol olarak alınan serömüköz bezde, tümör yanında saptadığımız tükrük bezi lobüllerinde ve sialadenitis vakamızda, müköz bezlerde Con A negatif, seröz asiner hücrelerin lüminal kenarlarında membranöz ince granüler üniform ve eser miktarda, duktal epitelde, sitoplazmik çok zayıf üniform boyanma gözlemlendi. Sialadenitisteki boyanma şiddeti ile normal gland arasında fark görülmedi. Damar endotelinde boyanma saptanmadı (Resim-5 c,d).

13 pleomorfik adenom vakamızda, stroma negatif olup, hücresel elemanlarda boyanma paterni homojen değildir. Kondromiksoid alanlarda stroma içinde saptanan fuziform hücrelerde zayıf sitoplazmik, hücreden zengin alanlarda membran ve sitoplazma yer yer pozitif yer yer de negatif bulunmuştur. Tübüler diferansiyasyon gösteren alanlarda lüminal borderda zayıf pozitif ve skuamöz metaplazi odaklarında negatif olarak izlenmiştir (Resim-6 c). Bu heterojen dağılım vakalar arasında da farklılık göstermekte idi. Hücreden zengin, kapsül invazyonu ve satellit nodül gözlenen (7461/87) olgularımızda daha diffüz ve yoğun boyanma saptandı. Con A ile hiç bir tümörde stromal boyanış saptanmadı. Zayıf fokal stromal Con A boyanışı gösteren 1 pleomorfik adenom (1251/89) da negatif kontrole dikkat edilerek işlem tekrarlandı, aynı alanda boyanma izlenmedi. İlk boyanmanın endojen perokside bağlı yalancı boyanma olduğu kabul edildi.

7 adenolenfoma vakamızda tümör epitelinde duktal epiteler benzer nitelikte, özellikle lüminal hücrelerde membranöz ve sitoplazmik zayıf boyanma vardı. Lenfoid dokuda pozitif boyanan hücre serpintileri görüldü (Resim-7 c).

4 adenoid kistik karsinom vakamızda, tümör hücre membranöz yüzeyinde ve sitoplazmalarında kaba granüler diffüz boyanma ve sekrette pozitif boyanma gözlemlendi (Resim-8 c).

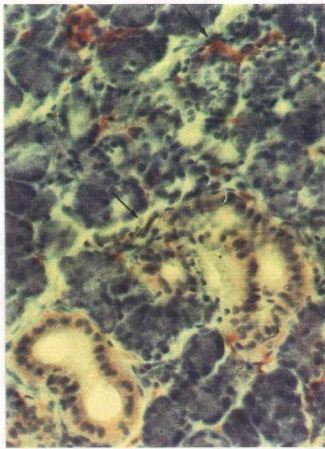
3 malign mikst tümör vakamızda, skuamöz metaplazi alanları dışında, benign formlara kıyasla tümör hücrelerinde diffüz membranöz ve sitoplazmik şiddetli kaba granüler boyanma saptandı (Resim-9 c).

2 mukoeypidermoid karsinomda, tümörde diffüz membranöz ve sitoplazmik kaba granüler şiddetli boyanma izlendi (Resim-13 c).

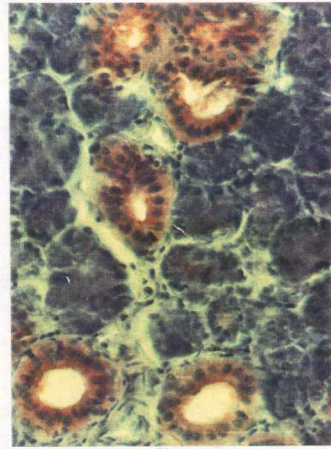
2 monomorfik adenom vakamızda Con A boyanışı diffüz olarak negatif bulundu (Resim-10 c).

1 adenokarsinom vakamızda, tümör hücrelerinde diffüz şiddetli membranöz ve sitoplazmik pozitif boyanma görüldü (Resim-11 b).

1 asinik hücreli karsinom vakamızda diffüz negatif boyanma izlendi (Resim-12 c).



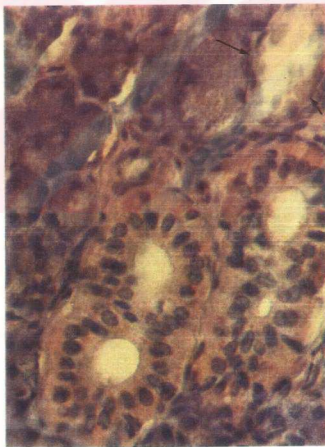
5a



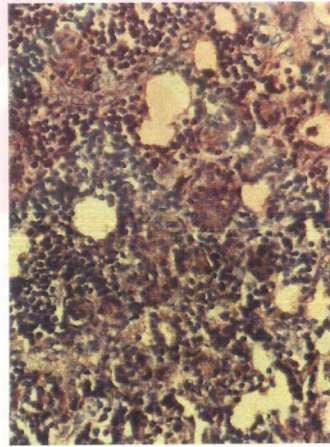
5b

Resim-5a:Normal tükürük bezinde duktus ve asiniler çevresinde S-100 pozitif boyanan myoepitelyal hücreler (okla işaretli) görülmektedir. (S-100 x 375)

b:Normal tükürük bezinde duktal epitelde sitoplazmik EMA boyanışı. (EMA x 375)



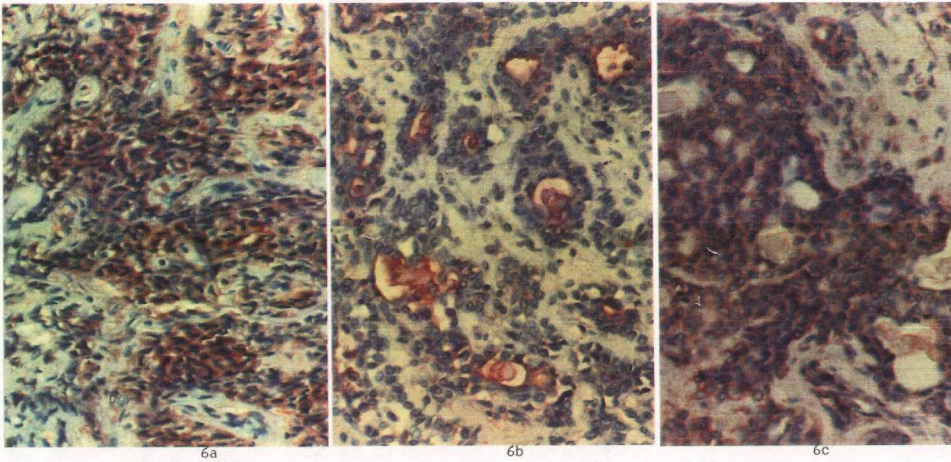
5c



5d

Resim-5c:Normal tükürük bezinde seröz asiner hücrelerde membranöz, duktal epitelde çok zayıf üniform Con A boyanışı izlenmektedir. Damar endoteli ve eritrositlerde boyanma (okla işaretli) yoktur. (Con A x 600)

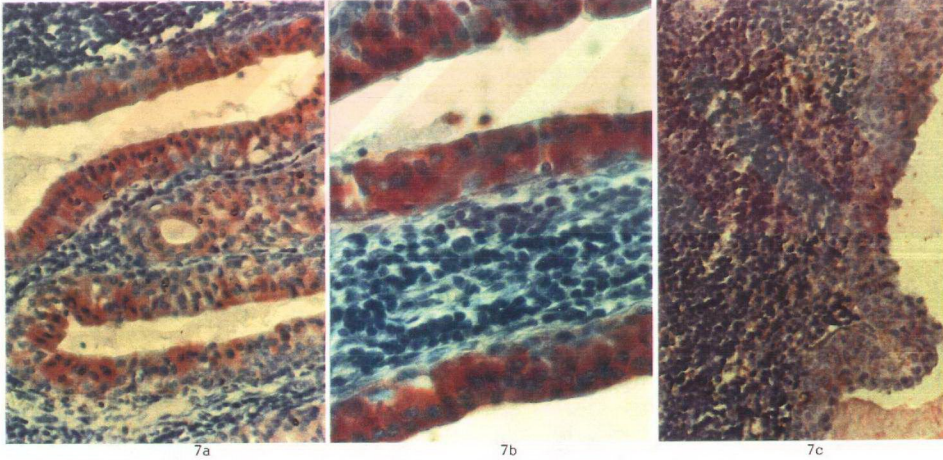
d:Sialadenitisde Con A boyanışı izlenmektedir. (Con A x 375)



Resim-6a: Pleomorfik adenomda poligon ve spindle hücre sitoplazmalarında S-100 ile pozitif boyanma izlenmektedir. (S-100 x 375)

b: Pleomorfik adenomda tübüler diferansiyasyon alanlarında ve lüminal kenarda EMA pozitif boyanma. Kondromiksoid alanlar negatif olarak görülmektedir. (EMA x 375)

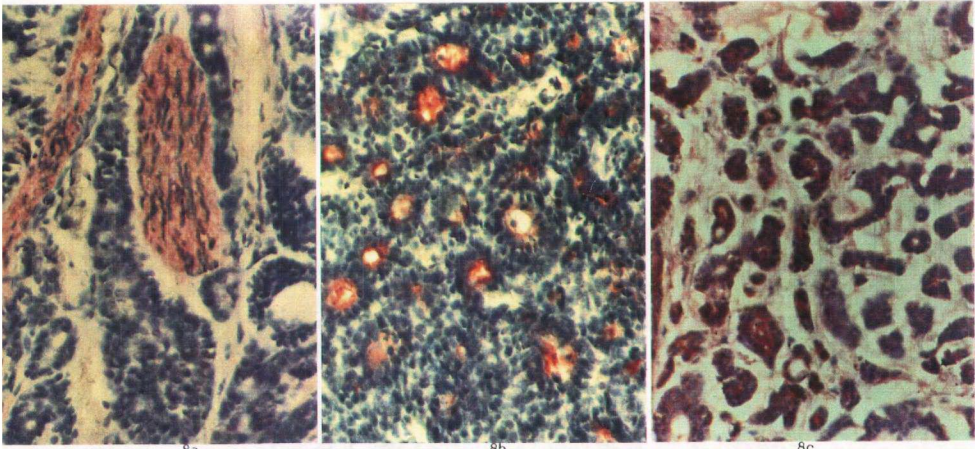
c: Pleomorfik adenomda heterojen Con A boyanışı izlenmektedir. Stromada boyanma yoktur. (Con A x 375)



Resim-7a: Adenolenfomada S-100 ile boyanma özelliği görülmektedir. (S-100 x 375)

b: Adenolenfomada epitelde şiddetli EMA pozitif boyanma görülmektedir. (EMA x 600)

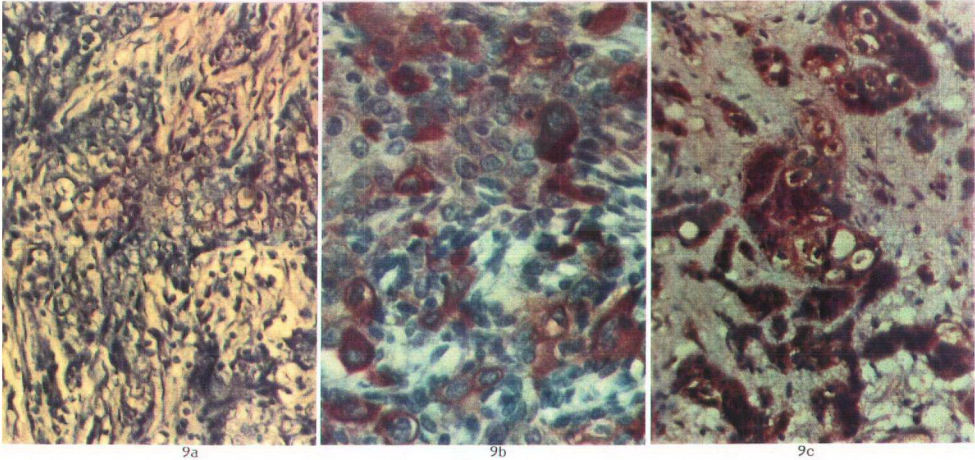
c: Adenolenfomada, duktal epitele benzer nitelikte Con A boyanışı. Lenfoid doku arasında Con A pozitif boyanan histiosit serpintileri izlenmektedir. (Con A x 375)



Resim-8a:Adenoid kistik karsinomda tümör negatif, periferik sınır pozitif S-100 boyanışı görülmektedir. (5-100 x 375)

b:Adenoid kistik karsinomda tümör hücrelerinde lüminal kenarda ve sekrette EMA pozitif boyanma izlenmektedir. (EMA x 375)

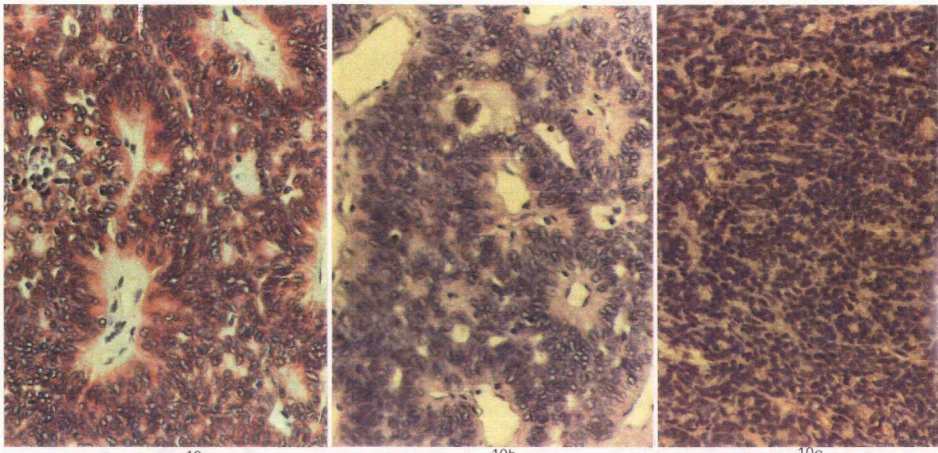
c:Adenoid kistik karsinomda tümör hücrelerinde ve sekrette kaba granüler diffüz pozitif Con A boyanışı izlenmektedir. (EMA x 375)



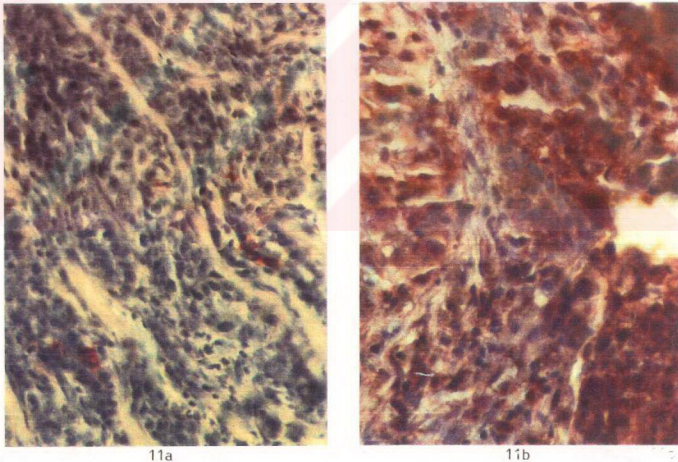
Resim-9a:Malign mikst tümörde, indiferansiye tümör alanlarında negatif S-100 reaksiyon izlenmektedir. (5-100 x 600)

b:Malign mikst tümörde, iye diferansiye tümör alanlarında şiddetli pozitif EMA boyanışı görülmektedir. (EMA x 600)

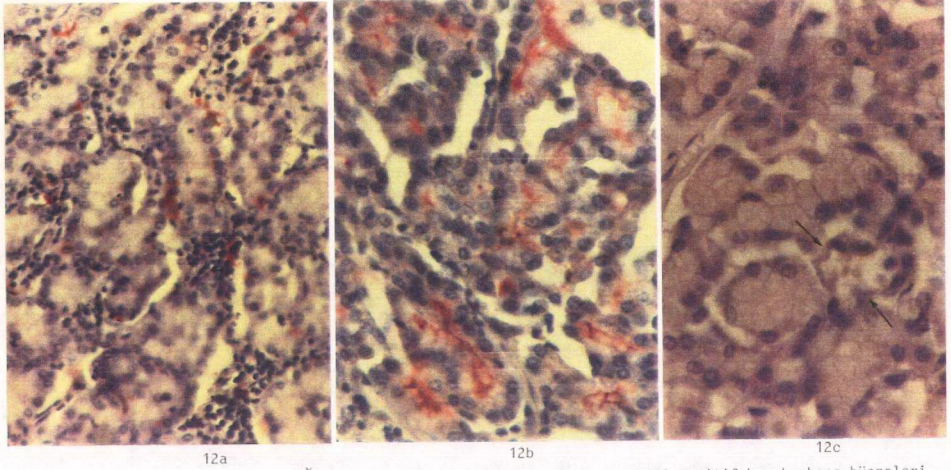
c:Malign mikst tümörde, benign formlara kıyasla diffüz membranöz ve sitoplazmik şiddetli kaba granüler pozitif Con A boyanışı izlenmektedir. Stromada boyanma yoktur. (Con A x 375)



Resim-10a: Monomorfik adenomda tümör hücrelerinde diffüz pozitif S-100 boyanışı görülmektedir. (S-100 x 375)
b: Monomorfik adenomda tümör hücrelerinde diffüz negatif EMA boyanışı izlenmektedir. (EMA x 375)
c: Adenoid kistik karsinomun taklit eden bir tübüler adenomda Con A negatif reaksiyon görülmektedir. (Con A x375)



Resim-11a: Adenokarsinomda tümör hücrelerinde negatif S-100 boyanışı. Lenfositik infiltrasyon ve tümör hücreleri arasında S-100 pozitif boyanan Langerhans hücreleri görülmektedir. (S-100 x 375)
b: Adenokarsinomda tümör hücrelerinde diffüz, şiddetli Con A boyanışı izlenmektedir. (Con A x 600)

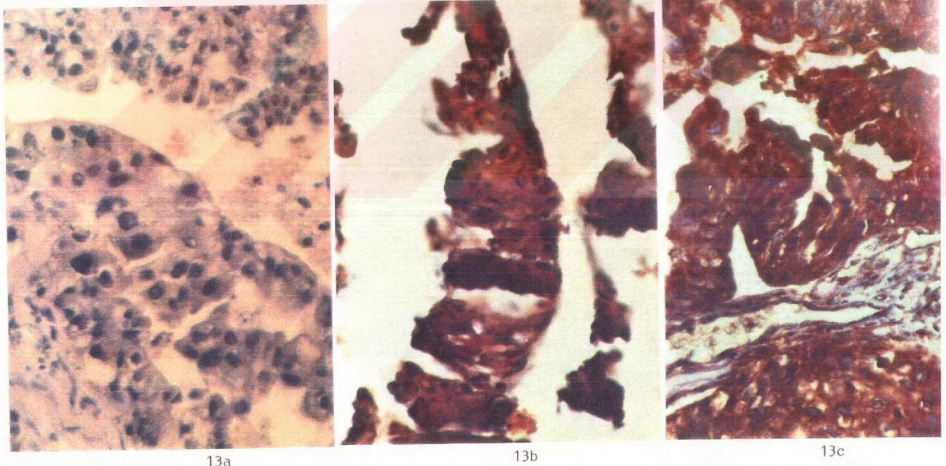


12a

12b

12c

- Resim-12a:**Asinik hücreli karsinom^x da lenfositik infiltrasyon arasında S-100 pozitif Langherhans hücreleri görülmektedir. (S-100 x 375)
- b:**Asinik hücreli karsinom^x da tümör hücrelerinde membranöz EMA pozitif boyanma izlenmektedir. (EMA x 600)
- c:**Asinik hücreli karsinom^x da diffüz Con A negatif reaksiyon. Damar endoteli ve eritrositlerde boyanma (okla işaretli) yoktur. (Con A x 600)
- ^x Vaka bu immünohistokimyasal bulgularla, şeffah hücreli monomorf adenom tanısı almıştır.



13a

13b

13c

- Resim-13a:**Mukoepidermoid karsinomda S-100 ile diffüz negatif reaksiyon izlenmektedir. (S-100 x 375)
- b:**Mukoepidermoid karsinomda tümör hücrelerinde şiddetli EMA pozitif boyanma izlenmektedir. (EMA x 375)
- c:**Mukoepidermoid karsinomda, tümörde diffüz, kaba granüler, şiddetli pozitif Con A boyanışı görülmektedir. (Con A x 375)

TARTISMA

Malign transformasyon sürecinin bir parçası olarak tümör hücrelerinde normal antijenik özellikler azalabilir, kaybolabilir, farklı doku uyum antijenleri ortaya çıkabilir, tümöre özgül antijenler, özel antijenler, onkofötal antijenler, viral antijenler saptanabilir. Tümör köken aldığı hücrenin onkogenetik antijenik özelliklerini taşımaya hatta enzim ve hormonlar sentezleyip salgılamaya devam eder (11,56). Şüphesiz bu özellikler tükrük bezi tümörleri içinde geçerlidir.

Tükrük bezi tümörlerinde duktal, asiner epitelyal, myoepitelyal hücrelere ve sekrete özgül antijenik özellikler,CEA, ribonükleaz, a1 -antikimotripsin, a1 - antitripsin gibi çeşitli tümör markerları çalışılmıştır (45). Bu çalışmalar her ne kadar tükrük bezi primer epitelyal tümör tiplerinin birbirleri ile ilişkisinin irdelenmesine yardımcı olmuş, tanı ve klasifikasyonda gelişmelere yol açmış ise de bunlardan hiç biri diagnostik amaçla kullanmak veya sınıflandırmada belirgin bir değişiklik yapmak için yeterli özgüllükte değildir (11).

Yararlandığımız klasik kaynaklarda histokimyasal yöntemlerin de tümöre özgül olmadığı dikkati çekmektedir

(7,9,37,45,46,54,57).

Malign hücrelerin tanınması için histopatolojide yüzde yüz kesin bir kriter yoktur (35). Lektinlerin malign tümör hücrelerine, normal hücrelerden belirgin bir şekilde farklı bağlanma paterni göstermeleri ve belli şekerlere olan afiniteleri glikoprotein yapısında olan bu maddelerle malign tümör hücrelerinin tanımlanmasının mümkün olacağı görüşüne yol açmıştır (6). Bu sebeple çeşitli benign, premalign ve malign lezyonlarda Con A'nın değeri araştırılmış ve malignite potansiyelini belirleyici özellikte olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır (15,22,35). Hatta Con A'nın prognostik değeri olduğu, malign tümör hücrelerine selektif yoğun bağlanma özelliği göstermesi nedeniyle tedavi protokollerine girebileceği öne sürülmektedir (22,35).

Çalışmamızda histokimyasal yöntemlerle farklı tükrük bezi tümörlerinde lüminal ve stromal materyaller Tablo-II'de görüldüğü gibi farklı boyanma özellikleri gösterebildiği halde mukoepidermoid ve asinik hücreli karsinom dışında tümör hücrelerinin sitoplazmik boyanımlarında bir ayrıcalık dikkati çekmemektedir. Bu tümörlerde stromal ve luminal boyanış birbirine benzer görünümü verebilmektedir. Pleomorfik adenomda adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom, onkositom, monomorfik adenomu taklit eden, monomorfik adenomda adenoid kistik karsinom ve pleomorfik adenoma benzer, adenoid kistik karsinomda pleomorfik adenom ve monomorfik adenomu andıran alanlar bulunabilir. Asinik

hücreli karsinom, mukoepidermoid karsinomun şeffaf hücreli içeren tipi ve şeffaf hücreleri monomorf adenom ile karışabilir (54). Tablo II'de izlendiği gibi bizim olgularımızda müsikarmen, adenoid kistik karsinomda lümende, mukoepidermoid karsinomda tümör hücrelerinde pozitif saptanarak ayırıcı tanıya yardımcı olurken monomorf adenomlarda yer yer stromal müsikarmen boyanış alanları adenoid kistik karsinomu taklit eder nitelikte idi. PAS ve Alsian mavisi hem müsün pozitif olan duktal lümenlerde hem müsikarmen negatif sekret materyallerinde pozitif reaksiyon verirken aynı zamanda tümör stromalarını da boyama özelliği gösterdi. PAS diastaz ile stromalarda mukopolisakkaritlerin varlığını işaretler şekilde rezistans gözlenirken seröz asini ve asinik hücreli karsinom hücrelerinde glikojen varlığını gösterir tarzda solma saptandı. Tümör hücrelerinde PAS pozitif, müsikarmen ve Alsian mavisi negatif bulunan ve bu histokimyasal özelliklerine dayanarak asinik hücreli karsinom kabul ettiğimiz vaka nedeniyle bu konuda yanlış payının ne denli önem taşıdığı ileride tartışılacaktır.

Bu nedenle histokimyasal yöntemlerin tükrük bezi tümörlerinde absöü bir ayırıcı tanı kriteri olamayacağını gösterir niteliktedir.

İnsanda sialadenitisli ve normal tükrük bezlerinde, seröz asiner hücrelerin luminal kenarında eser miktarda membranöz ince granüler ve duktal epitelde üniform çok zayıf Con A boyanışı dolayısıyla insan tükrük bezi epitelinde D-mannoz, D-glukoz ve

D-fruktoz tipi şekerlerin varlığını ve üniform dağılımını gösterdik. Müköz asiner epiteli ise Con A negatif bulduk.

UEA, kan grubu izoantijenlerinden H antijenine bağlanmakta endotel hücrelerini boyamaktadır (31). Materyal metod bölümünde belirttiğimiz üzere daha yüksek konsantrasyonlarda A kan grubu eritrositlerini aglütine eden kullandığımız Con A ile 10µgr./ml.de damar endotelinin boyanmadığını saptadık.

Natio ve arkadaşları (40) fare normal submandibuler gland asiner ve duktal epitel hücrelerinde çeşitli Con A yöntemlerinin herbiri ile ve dişi-erkek farelerde tükrük bezinde morfolojik farklılık olması nedeniyle değişik derecede boyanma olduğunu belirtmektedirler. Araştırmacılar bu çalışmada ABC yöntemini kullanmamıştır ve bu hayvan modelinin insan tükrük bezi hücrelerindeki glikoprotein reseptör dağılımı hakkında fikir veremeyeceği aşıkardır. Biz tümörler yanında saptadığımız tükrük bezlerinde, kontrol ve sialadenitisli vakamızda kadın ve erkekte Con A boyanışında fark göremedik.

S-100 ile kontrol olarak alınan seromüköz bezde, tümör yanında saptadığımız tükrük bezi lobüllerinde ve sialadenitis vakamızda periferik sinirde pozitif, duktular epitel ve asiner hücre negatif bulundu, asiniler çevresinde seyrek iğ biçiminde myoepitelyal hücre boyanışı saptandı. EMA ile aynı dokularda seröz asinilerde hücrelerin luminal kenarında lineer membranöz, duktal epitelde sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiş, müköz bezler negatif olarak bulunmuştur. Her iki boyanma özelliği de

literatürle uyumludur (23,29).

On üç pleomorfik adenomda, farklı tümörlerde ve aynı tümörün çeşitli alanlarında S-100 boyanma şiddeti değişmekte ve EMA boyanışına zıtlık göstermektedir. Bu tümörlerde S-100 ile heterojen myoepitelyal boyanış paterni ve özellikle tubüler diferansiasyon bölgelerinde gözlenen EMA dağılımına ters düşmesi literatürde de vurgulanmaktadır (10,18,29). Bu bulgularımız literatüre paralel olarak, pleomorfik adenomlarda hem luminal epitelyal hem de myoepitelyal hücrelerin varlığını desteklemektedir (11).

Pleomorfik adenomlarda Con A heterojen dağılım göstermiştir. Ancak boyanma, normal luminal epitel hücrelerinden daha şiddetli ve diferansiye tümör alanları dışında sitoplazmik niteliktedir. Bu bulgumuz, pleomorfik adenomda Con A'nın tümör hücrelerini normal hücreden farklı işaretlediğini göstermiştir. Rekürrens yapan, satellit nodül içeren ve/veya kondromiksoid stromadan fakir, solid formlarda daha diffüz kaba yığınlar halinde sitoplazmik boyanış olması Con A'nın bu tümörlerde prognostik değer taşıyabileceği izlenimini yaratmaktadır.

Nitekim meme tümörlerinde, tümör diferansiasyon derecesi ve hatta rekürrens ve invazyon kabiliyeti ile Con A boyanışı arasında paralellik olduğu öne sürülmektedir (15,16,17,22).

Yedi adenolenfomada yaygın skuamöz metaplazi gösteren biri dışında S-100 epitel arasında diffüz pozitif bulunmuştur. Tüm vakaların stromasında lenfositler arasında saptanan S-100 pozitif

hücreler, S-100 ile boyanma gösteren Langerhans hücreleri olarak yorumlanmıştır. Takahashi ve arkadaşları (50) çalışmamızdakine benzer bulgularını, bu tümörlerde stromada olduğu kadar epitel içinde de yaygın infiltrasyon gösteren ve S-100 pozitif reaksiyon veren Langerhans hücreleri ile açıklamaktadırlar. Ancak S-100 proteinin seyrek de olsa insan tükrük bezi duktus epitelini boyama olasılığı göz önünde tutulmalıdır (29). Ancak adenoid kistik karsinomda bahsedeceğimiz gibi bu konu tartışmalıdır. Biz de Takahashi ve arkadaşlarının görüşüne katılmaktayız.

Adenolenfomalardaki EMA bulgumuz, duktal epitelyal boyanışı gösterir nitelikte ve literatürle (23,29) uyumlu bulunmuştur.

Con A bulgumuz bu tümörlerin benign biyolojik davranışı ile uyumludur. Stromada lenfoid doku arasında saptadığımız Con A pozitif hücreleri, Con A bağlama kapasitesi olduğu bildirilen (43,44) histiyositler olarak yorumladık.

Adenoid kistik karsinom; ultrastrüktürel çalışmalarda hem luminal epitelyal hem de myoepitelyal hücre içerdiği ileri sürülen bu tümörlerde, S-100 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmalar çelişkilidir. Bu tümörlerde değişen sayıda S-100 boyanan hücreler olduğunu bildiren araştırmacılar yanısıra bizim bulgularımız gibi diffüz negatif boyanış saptayanlarda vardır (4,10,11,29). Nakazato (41) myoepitelyal hücrede S-100 çalışılırken yöntemde primer antikor inkübasyon süresini uzatmayı önermekte ve duktus epitelini de boyayabileceğini ileri sürmektedir. Ancak çoğu

araştırıcı 30 dakika süreyi yeterli bulmakta ve S-100 proteinini iyi bir myoepitelyal hücre belirleyicisi olarak kabul etmektedirler (10,11,18,24,29,41,49,50,52). Dört adenoid kistik karsinom vakamızda S-100 negatif oluşu, tümör hücre diferansiasyonu ile ilişkili antijen kaybı veya antijenik özellik değişikliği ile açıklanabilir.

EMA ile hücrelerin lüminal kenarında membranöz ve sekret boyanışı adenoid kistik karsinomda duktal lüminal epitel hücre varlığını işaretlemektedir. EMA bulgularımız Kahn (29), Azumi (4), ve Gusterson (23)'un çalışmalarıyla uyumludur.

Con A'nın adenoid kistik karsinomların hepsinde tümörde diffüz olarak membranöz ve sitoplazmik kaba granüler pozitif boyanma özelliği göstermesini, bu tümörlerin malignite potansiyeli ve invazyon gösterme yeteneği ile yorumlamak olasıdır. Sekretteki Con A pozitifliği, bu asellüler alanda tümör hücreleri tarafından sentezlenen materyalde D-mannoz, D-früktoz, D-glukoz tipi şeker varlığını gösterir. Adenoid kistik karsinomlarda mukoid materyalin pleomorfik adenomlardaki kondromiksoid patterni taklit etmeleri halinde, tümör hücrelerinin monomorfik adenomu andırır solid proliferasyon eğilimi gösterdiği vakalarda biyolojik davranışı farklı olan bu tümörlerin ayırıcı tanısında büyük problem ortaya çıkmakta ve patoloğun kişisel tecrübesi önem kazanmaktadır. İşte bu durumlarda Con A rutin yöntemlerin yanında ayırıcı tanıda yol gösterici bir kriter olabilir.

Üç malign mikst tümörde saptadığımız S-100 dağılımı

Nakazato ve arkadaşlarının (41) bulguları gibi atipik diferansiasyon bölgelerinde negatif olup, iyi diferansiye alanlarda myoepitelyal hücre varlığını işaretler niteliktedir. Takata'nın (52) değindiği gibi bu tümörlerden S-100 boyanışı saptananlar önceden var olan pleomorfik adenomda malign dejenerasyon olasılığını desteklemektedir. EMA ise malign mikst tümörlerde iyi diferansiye alanlarda daha şiddetli pozitif saptanmakla birlikte indiferansiye tümör hücrelerinde de pozitif reaksiyon verebilmektedir.

Con A bu tümörlerde skuamöz metaplazi odakları dışında, benign formlara kıyasla tümör hücrelerinde diffüz membranöz ve sitoplazmik kaba granüler bir boyanma paterni oluşturmaktadır. Bu özellik benign-malign formların ayrılmasında ve pleomorfik adenomda malign dejenerasyon odağının saptanmasında yardımcı, tedaviye yön verici ve prognozu belirleyici değer taşıyabilir.

Mukoepidermoid karsinomlarda S-100 ile bir vakamızda seyrek pozitif hücre saptanmış, diğer vakamız negatif reaksiyon vermiştir. Geniş serilerde yapılan çalışmalarda da bulgularımıza benzer şekilde bu tümörlerde S-100 dağılımının negatif veya eser pozitif hücre olduğu belirtilmektedir (10,24,29).

Mukoepidermoid karsinom vakalarımızın ikisinde de EMA ile tümör hücrelerinde ve sekrette pozitif boyanma özelliği Kahn (29) ve Gusterson (23)'un çalışmalarında belirttikleri üzere bu tümörlerde duktal epitel hücrelerinin majör komponenti oluşturduğu

fikrini desteklemektedir.

Con A ile diffüz kaba granüler boyanış özelliği mukoepidermoid karsinom tümör hücresinin malign nitelik taşıdığına dikkati çekmekte ve malign potansiyele sahip, adenoid kistik karsinom ve malign mikst tümör hücrelerinin Con A boyanışına paralellik göstermektedir. Bu tümörlerin değişik epitel tipleri içeren farklı grade'lerinde Con A dağılımının irdelenmesi ile invazyon ve rekürrens potansiyelini karşılaştırarak yapılacak çalışmalar, Con A'nın prognostik açıdan önem taşıyıp taşımadığını ortaya koyabilir. Pleomorfik adenomu andıran mukoepidermoid karsinom tiplerinde de ayırıcı tanıya yardımcı olabilir.

İki monomorfik adenomda S-100'ün diffüz olarak pozitif bulunması bu konudaki diğer çalışmalarla uyumludur (10,29). Tubuler yapı gösteren bazal hücreli iki monomorf adenomda tüm alanlarda EMA negatif reaksiyon saptanmıştır. Kahn ve arkadaşları(29) bu tümörlerde kesinlikle negatif sonuç almışlarken, Gusterson ve arkadaşları (23) diffüz pozitif boyanma tanımlamaktadır. Solid, trabeküler, tübüler ve membranöz olmak üzere morfolojik subgruplara ayrılan bazal hücreli monomorf adenomların her ne kadar myoepitelyal ve duktal luminal iki tip epiteli de içerdikleri ileri sürülmekte ise de, EMA boyanışındaki bulguların bu denli tezat göstermesi her tümör tipinin homojen olarak epitel veya myoepitelyal hücrelerden yalnızca birini kapsamaları ile açıklanabilir.

Monomorf bazal hücreli tübüler adenom vakalarımızda Con A boyanışı bu tümörlerin biyolojik davranışlarının iyi olduğunu destekler nitelikte diffüz negatiftir. Pleomorfik adenomlar, adenoid kistik karsinomlarla ayırıcı tanı güçlüğü ortaya çıkması halinde monomorf adenom Con A bulgusunun yardımcı kriter olarak kullanılabilceği inancındayız. Ancak diğer morfolojik tipleri de içeren geniş monomorf adenom serilerinde bu bulgumuzun kanıtlanması gerekmektedir.

Bir asinik hücreli karsinomun solid şeffaf hücreli tipi olarak kabul ettiğimiz, tümör hücre sitoplazmalarında PAS pozitif reaksiyon saptadığımız vakada diffüz olarak S-100 negatif, EMA pozitif, Con A negatif bulunmuştur. S-100 ve EMA bulgularımız literatürle çelişkili (10,23) ve Con A boyanışı da bu tümörlerin agresif biyolojik davranışı ile uyumlu değildir. Tümör hücre sitoplazmaları glikojen içeren ve bu nedenle PAS pozitif boyanabilen clear cell monomorf adenomlar, asinik hücreli karsinomların glikojenden zengin sitoplazmaya sahip, yaygın şeffaf hücreler içeren formu ile karışabilmektedir (45,54). Adana Devlet hastanesinden aldığımız ve rutin histokimyasal yöntemlerle asinik hücreli tümör olarak kabul ettiğimiz bu formun S-100, EMA ve Con A verilerimize dayanarak monomorf clear cell adenom tanısı almasının daha uygun olacağı kanısına vardık.

Bu noktada sadece histokimyasal verilere dayanarak histolojik benzerlik gösteren tükrük bezi tümörlerinde ayırıcı tanı yapmanın ne denli güçlük arzettiğini ve önemli ölçüde

yanılgıya yol açabileceğini vurgulamak doğru olur.

Bir adenokarsinomda, tümör hücrelerinde S-100 negatif, EMA'yı fokal alanlarda pozitif saptamamız antijen kaybı ile açıklanabilirken, malign potansiyele paralel olarak Con A diffüz şiddetli kaba granüler boyanma paterni göstermiştir. Tümör çevresinde izlediğimiz lenfositik infiltrasyon arasında S-100 pozitif hücreleri adenolenfoma stromasındakine benzer şekilde Langerhans hücreleri olarak nitelendirdik.

Çalışmamızda tükrük bezi tümörlerinde literatürde olduğu gibi bazal hücreli tübüler tip monomorfik adenomdaki çelişki dışında, EMA'nın iyi bir dukto-asiner lüminal epitelyal hücre belirleyicisi olduğu, hatta malign tümörlerde de bu antijenin büyük ölçüde değişikliğe uğramadığı izlenimi edinilmektedir. Nitekim Sloane ve arkadaşları (47) çeşitli epitelyal dokularda ve karsinomalarda EMA çalışarak bu antijenik özelliğin tümör patolojisinde epitelyal orijini gösteren tümör belirleyici olduğuna dikkati çekmişlerdir. EMA tükrük bezi tümörlerinde, hem benign hem malign tümör hücrelerini işaretlediğinden tümörün malignite potansiyeli hakkında fikir vermemektedir. Ayrıca normal seröz asiner ve duktal epiteli boyamaktadır.

Yararlandığımız kaynaklarda myoepitelyal hücre belirleyicisi olarak gösterilen S-100, çalışma grubumuzda iyi huylu olduğu bilinen tükrük bezi tümörlerinde myoepitelyal hücre içeriği hakkında fikir vermekle birlikte ultrastrüktürel çalışmalarda myoepitelyal hücre varlığı gösterilen malign

formlarda antijenik kayıp veya değişiklikle yorumladığımız negatif reaksiyon nedeniyle tanı ve tip ayırımında yol gösterici olamamaktadır (10,11,18,24,29,41,49,50,52).

Araştırdığımız kaynaklarda normal insan tükrük bezinde ve tümörlerinde Con A ile yapılmış araştırma bulunamamıştır. Con A tümöre duyarlı ancak özgül değildir (28). Çünkü D-mannoz, D-glukoz ve D-früktoz tipi şekerlere seçici olarak bağlanan Con A hem insan hem hayvan hücre membran yüzeyinde gösterilebilmekte hem de birden fazla doku tipinde normal ve neoplastik hücrelere afinite göstermektedir (20,27,31,35,43). Con A normal dokuda, tümör hücresinde ve benign-malign tümörler arasında farklı boyanma paternine sahip olması nedeni ile önem kazanmaktadır (16,17). Con A'yı bağlayabilen lektin reseptörlerine sahip normal hücrelerde üniform membranöz boyanış saptanırken, tümör hücrelerinde membran boyanışında yığılmalar ve sitoplazmik boyanma paterni karşımıza çıkmaktadır (16,17,34). Hatta bazı prekanseröz lezyonlar ve erken kanser tanısında değer taşıdığına değinilmektedir (15,34).

İncelediğimiz tükrük bezi tümörlerinde iyi huylu olduğu bilinen morfolojik tiplerde Con A negatif veya zayıf bağlanırken, malign tümörlerde çarpıcı sitoplazmik boyanma bu tümörlerin biyolojik davranışını destekler niteliktedir.

Daha önce tartıştığımız S-100, EMA paralelinde Con A bulgumuzla irdelediğimiz solid şeffaf sitoplazmalı asinik hücreli karsinomun, monomorf clear cell adenom tanısını almasının daha uygun olacağı kanısına vardık. Bu da histokimyasal yöntemlerin

absolü bir ayırıcı tanı kriteri olamayacağına örnek teşkil etmektedir.

Bu bulgulara dayanarak Con A'nın tükrük bezi tümörlerinde malign potansiyeli belirleyici yetenekte olduğunu söyleyebiliriz. Bu özelliği ile Con A'nın tükrük bezi tümörlerinde rutin yöntemler immünohistokimyasal teknikler, ultrastrüktürel çalışmalar yanında ayırıcı tanıya yardımcı olabileceği inancındayız.

Formalin tespitli, parafin bloklarda uygulanabilen bu yöntemin, ucuz ve pratik olması gözönünde tutulursa günlük uygulamalarda yer alabileceği kanısındayız.

Meme tümörlerinde Con A ile yüksek derecede reaksiyon veren vakalarda rekürrens oranı, aksiller lenf nod tutulumu, tümör östrojen reseptör içeriği veya hastalığın klinik evresinden bağımsız olarak artmakta olup, prognostik değer taşıdığı belirtilmiştir (22). Tükrük bezi tümörleri içinde aynı beklenti olmakla birlikte bu konuda daha çok tecrübe kazanılması gerektiği görüşündeyiz. Literatürde benzerine rastlayamadığımız bu çalışma grubumuzda, örnek sayımızın sınırlı olması nedeni ile bu konuda yorum yapmamayı yeğliyoruz.

SONUCLAR

1-33 primer tükruk bezi tümörü ve 1 sialadenitisli; 34 vakada yaş ortalaması 43.55 olup, en genç vaka 17, en yaşlı vaka 75 yaşındadır.

2-Vakaların 21'i erkek (%61.7), 13'ü kadındır (% 38.3).

3-İnsan tükruk bezinde 10µgr./ml.'lik dilüsyonda Con A varlığı gösterildi ve seröz asiner hücrelerin membranöz ince granüler ve duktal epitelin üniform zayıf sitoplazmik Con A boyandığı saptandı.

4-Con A pleomorfik adenomlarda tümör hücrelerinde sitoplazmik ve membranöz normalden farklı ancak heterojen boyanma paterni göstermiş, adenolenfomada zayıf pozitif, monomorfik adenomlarda ise negatif bulundu.

5-Con A malign primer epitelyal tükruk bezi tümör hücrelerinde şiddetli sitoplazmik ve membranöz boyanma özelliği göstermiştir.

6-Tükruk bezi neoplazmlarında malign lezyonların Con A ile diffüz ve benign lezyonların negatif, zayıf ve heterojen boyanması benign-malign lezyonları ayırıcı niteliktedir.

7-EMA'nın tükruk bezi tümörlerinde epitelyal kökeni işaretler nitelikte olduğu bir kez daha gösterilmiştir.

8-EMA tükruk bezi tümörlerinde hem benign hem malign epitelyal tümör hücrelerini işaretlediğinden tümörün malignite derecesi hakkında fikir vermemektedir.

9-Çalışma bulgularımız S-100 proteinin tükruk bezinde

normal ve neoplastik myoepitelyal hücre belirleyicisi olduğunu desteklemektedir.

10-S-100'ün tükrük bezi tümörlerinde malign formlarda negatif olması sonucumuz antijenik kayıp veya malign neoplastik transformasyon nedeniyle genetik sapmaya ikincil antijenik değişikliğin ifadesini gösterir niteliktedir. Dolayısıyla bu tümörlerde tanı ve tip ayırımında yardımcı olamamaktadır.

11-S-100, EMA ve Con A bulgusuyla asinik hücreli karsinom-şeffaf hücreli monomorfik adenom tanı değişikliği gereği histokimyasal yöntemlerin tükrük bezi tümörlerinin ayırıcı tanısında değerinin sınırlı olduğu belirlenmiştir.

ÖZET

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tanı alan 33 tükrük bezi primer tümör ve 1 sialadenitis vakası, rutin HE histokimyasal, immünohistokimyasal S-100 protein (S-100), Epitelial Membran Antijen (EMA) ve Concanavalin A (Con A) yöntemleriyle değerlendirildi.

Bu tümörlerin histokimyasal yöntemlerin tümöre özgül ve absolü bir ayırıcı tanı kriteri olmadığı ve benign-malign lezyonların ayırımında yetersiz kaldığı bir kez daha belirlendi. immünohistokimyasal yöntemlerin de benign-malign lezyonların ayırımında katkısının sınırlı olduğu saptandı. Bu yöntemler içerisinde benign-malign lezyon ayırıcı tanısındaki güçlükleri yenmekte Con A'nın yararlı olabileceği görüldü. İnsan tükrük bezinde Con A malign tümör hücrelerine normal hücrelerden ve benign neoplazm hücrelerinden belirgin bir şekilde farklı bağlanma gösterdi.

EMA, benign ve malign lezyonlarda epitelyal elemanların tamamı boyanma özelliğine sahip olduğundan, S-100 malign lezyonlarda antijen kaybı gösterdiğinden, bu lezyonların ayırımında yeterli fayda sağlayamamaktadır.

Con A'nın benign-malign tümör ayırımında önemli bir kriter olabileceği ve formalin tespitli parafin bloklarda uygulanabilmesi, ucuz ve pratik olması, günlük uygulamalarda yer alabileceği görüşünü desteklemektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Akbar A.N., Jones D.B., Wright D.H.: Spontaneous and Concanavalin A-induced suppressor activity in control and Hodgkin's disease patients. Br.J.Cancer, 49:349-356, 1984.
- 2-Anderson J.R.: Alimentary Tract, Chapter 19 in Muir's Textbook of Pathology, Twelfth Edition, London, ELBS, pp.19.8-19.10, 1985.
- 3-Aub J.C., Tieslau C., Lankester A: Reaction of normal and tumor cell surfaces to enzymes. 1.Wheat-germ lipase and associated mucopolysaccharides. Proc Natl Acad Sci USA 50:613-619, 1963.
34 nolu kaynaktan alındı.
- 4-Azumi N., Battifora H.: The cellular composition of adenoid cystic carcinoma, an immunohistochemical study. Cancer 60:1589-1598, 1987.
- 5-Bloom W., Fawcett D.W.: Oral cavity and associated glands, chapter 24 in A textbook of histology, tenth edition, Philadelphia-London-Toronto, W.B. Saunders Company, pp.605-614, 1975.
- 6-Bramwell M.E., Harris H.: Some further information about the abnormal membrane glycoprotein associated with malignancy. Proc. R. Soc. Lond.(Biol) 203:93-99, 1978. 34 nolu kaynaktan alındı.
- 7-Carley J., Baker D.C.: Cancer of the Salivary glands, section 20 in Cancer of the Head and Neck, Suen J.Y. and Myers E.N.(Ed.)

- First Edition, New York-Edinburgh-London-Melbourne, Churchill Livingstone, pp.524-556, 1981.
- 8-Cook H.C.:Carbohydrates, Section 11 in Theory and Practice of Histological Techniques, Bancroft J.D. and Stevens A.(Ed.) First Edition, Edinburgh-London-Newyork, Churchill Livingstone, pp.148, 1977.
- 9-Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L.:Diseases of the Head and Neck, Chapter 17 in Robbins Pathologic Basis of Disease, Fourth Edition, Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, W.B. Saunders Company, pp.821-826,1989.
- 10-Crocker J., Jenkins R., Campbell J., Fuggle W.J. and Shah V.M.: Immunohistochemical demonstration of S-100 protein in salivary gland neoplasms. J. of Pathol Vol. 146:115-121, 1985.
- 11-Dardick I., and Van Nustrand A.W.P.:Morphogenesis of salivary gland tumors, A prerequisite to improving classification. Pathol. Annu. 22 (Pt 1):1-53, 1987.
- 12-Davina J.H.M., Stadhouders A.M., Van Haelst U.J.G.M., de Graaf R., Kenemans P., Feasibility of a Concanavalin A-peroxidase labeling method to detect cancerous and precancerous lesions of the uterine cervix. Cancer Research Vol. 46:1539-1543, 1986.
- 13-Davina J.H.M., Stadhouders A.M., Van Haelst U.J.G.M., Lamers G.E.M., Kenemans P.:Concanavalin A-peroxidase labeling in cervical exfoliative cytopathology, I.Labeling of normal squamous cells and the detection of cancer. Gynecologic Oncology. 22:212-223, 1985.

- 14-Davina J.H.M., Stadhouders A.M., Von Haelst U.J.G.M., de Graaf R., Kenemans P.:Concanavalin A-peroxidase labeling in cervical exfoliative cytopathology, II. Routine assessment of labeling results. Gynecologic Oncology. 22:224-232, 1985.
- 15-Erhan Y., Kandilođlu A.R., Özercan R.:Erken meme kanseri ve lektinler. Zeynep-Kamil Tıp Bülte Cilt:21, 2:467-476,1988.
- 16-Erhan Y.,Ökten T.,Çalışır E.D., Kandilođlu A.R.:Benign ve malign meme lezyonlarında Con-A'nın bağlanma özellikleri. VIII.Ulusal Patoloji Kongre Kitabı, Önel B. (Ed.), 21-24 Kasım 1988 Ankara, Patoloji Simpozyumu 8-10 Ekim 1987 Samsun, Ankara Patoloji Derneği 2:1014-1017,1989.
- 17-Erhan Y.,Ökten T.,Kandilođlu A.R.Çalışır E.D.:Meme lezyonlarında Con-A tipi lektinin uygulanması. VIII.Ulusal Patoloji Kongre Kitabı, Önel B. (Ed.),21-24 Kasım 1988 Ankara, Patoloji Simpozyumu 8-10 Ekim 1987 Samsun, Ankara Patoloji Derneği 2:1018-1021,1989.
- 18-Erlandson R.A., Cardo C.C., Higgins P.J.:Histogenesis of benign pleomorphic adenoma (mixed tumor) of the major salivary glands, an ultrastructural and immunohistochemical study. Am J.Surg.Pathol 8:803-820,1984.
- 19-Foote R.W, Frazell E.L.:Tumors of the major salivary glands. Fascicle 11, Atlas of Tumor Pathology. Washington:Armed Forces Institute of Pathology, 1954. 54 Nolu kaynaktan alındı.
- 20-Franklin W.A.:Tissue binding of lectins in disorders of the breast. Cancer 51:295-300,1983.

- 21-Friedman M., Levin B., Grybauskas H.V., Strorigl T., Manaligod J., Hill J.H., Skolnik E.: Malignant tumors of the major salivary glands. *Otolaryngologic Clinics of North America* 19:625-636, 1986.
- 22-Furmanski P., Kirkland W.L., Gargala T., Rich M.A.: Prognostic Value of Concanavalin A reactivity of primary human breast cancer cells. *Cancer Research* 41:4087-4092, 1981
- 23-Gusterson B.A., Lucas R.B., Ormerod M.G.: Distribution of epithelial membrane antigen in benign and malignant lesion of the salivary glands. *Virchows Arch. (Pathol Anat.)* 397:227-233, 1982.
- 24-Hara K., Ito M., Tokeuchi J., Iijima S., Endo T., Hidaka H.: Distribution of S-100 b protein in normal salivary glands and salivary gland tumors. *Virchows Arch. [Pathol Anat]* 401:237-249, 1983
- 25-Hsu S.M., Raine L., Fonger H.: Use of avidin-biotin peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques; a comparison between ABC and unlabelled antibody (PAP) procedures. *J. Histochem. Cytochem.* 29:577-580, 1981, 37 nolu kaynaktan alındı.
- 26-Illes R.W., Brian M.B.: A review of the tumors of the salivary gland. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 163:399-404, 1986.
- 27-Ishiguro T., Sakaguchi H., Fukui M., Sugitachi I.: Serum alpha-fetoprotein subfractions in hepatic malignancies identified by different reactivities with Concanavalin A, Lentil Lectin or Phytohemagglutinin - E. *Japanese Journal of Surgery*,

16:16-21, 1986.

- 28-Kahn H.J., Baumal R.: Differences in lectin binding in tissue sections of human and murine malignant tumors and their metastases. *Am. J. Pathol.*, 119:420-429, 1985.
- 29-Kahn H.J., Baumal R., Marks A., Dardick I., Van Nostrand A.W.P.: Myoepithelial cells in salivary gland tumors. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 109:190-195, 1985.
- 30-Kahn H.J., Marks A., Baumal R.: Role of antibody to S-100 protein in diagnostic pathology. *Am. J. Clin. Pathol.* 79:341, 1983.
- 31-Kluszens L.F., Kluszens J.L., Bibbo M.: Lectin binding in endometrial adenocarcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 82:259-266, 1984.
- 32-Lloyd R.M.V., Foley J., Judd W.J.: Peanut lectin agglutinin and α -Lactalbumin, binding and immunohistochemical localization in breast tissues. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 108:392-395, 1984.
- 33-Loeffel S.C., Gillespie G.Y., Mirmiran A., Willer E.W., Golden P., Askin F.B., Siegal G.P.: Cellular immunolocalization of S-100 protein within fixed tissue sections by monoclonal antibodies. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 109:117-122, 1985.
- 34-Louis C.J., Sztynka T., Cheng Z.M., Whyllie R.G.: Lectin-binding affinities of human breast tumors. *Cancer*, 52:1244-1250, 1983.
- 35-Louis C.J., Whyllie R.G., Chou S.T., Sztynka T.: Lectin-binding affinities of human epidermal tumors and related conditions. *Am. J. Clin. Pathol.*, 75:642-647, 1981.
- 36-Luna L.G.: Methods for carbonhydrates and mucoproteins. Mayer's musicarmine method for mucin and cryprococus and Alcian Blue

- method for mucosubstance pH 2.5 method, Chapter 10, in Manual of Histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology, Third Edition. pp.161-163, 1968.
- 37-Luna M.A.:Major salivary glands in practical surgical pathology, Karcioğlu Z.A. and Someren A. (Ed.).First Edition, Lexington, Massachusetts-Toronto, The Collamore Press, D.C. Heath and Company, pp. 201-222, 1985.
- 38-Mason D.Y., Abdulaziz Z., Falini B.,Stein H.:Single and double immunoenzymatic techniques for labeling tissue sections with monoclonal antibodies. Ann. NY.Acad.Sci. 420:127-133,1983.
- 39-Mitani H., Murakami A., Tanaka H.:Different Concanavalin A binding patterns of malignant and nonmalignant mouse mammary epithelia in monolayer culture.Cancer Research. 44:674-680,1984.
- 40-Naito R., Takai Y., Tsukitani K., Asano K., Mori M.:Use of lectins for differential localization of secretory materials of granular convoluted tubules and ducts in the submandibular gland. Acta Histochem. Cytochem. Vol.16, No.5,1983.
- 41-Nakazato Y., Ishida Y., Takahashi K., Suzuki K.:Immunohistochemical distribution of S-100 protein and glial fibrillary acidic protein innormal and neoplastic salivary glands. Virchows Arch. (Pathol Anat) 405:299-310, 1985.
- 42-Öğün D., Finci R., Günhan Ö.:Pleomorfik adenomalar ve histolojik görünüşleri. GATA bülteni 26:301-308,1984.
- 43-Ree H.J.:Lectin Histochemistry of malignant tumors: II.Concanavalin A: A new histochemical marker for macrophage-

- histocytes in follicular lymphoma. *Cancer* 51:1939-1946, 1983.
- 44-Ree H.J., Hsu, S.M.: Lectin Histochemistry of malignant tumors: I. Peanut Agglutinin (PNA) receptors in follicular lymphoma hyperplasia. An Immunohistochemical study *Cancer* 51:1631-1638, 1983.
- 45-Rosai, J.: Ackerman's Surgical Pathology, Stamathis G. (Ed.) Seventh Edition St. Louis-Toronto-Washington D.C., The C.V. Mosby Company Vol. 1, pp. 35-41, 639-667, 1989.
- 46-Shafer W.G., Hine M.K., Levy B.M.: A Textbook of Oral Pathology, chapter 3, third edition, Philadelphia-London-Toronto, W.B. Saunders Company, pp. 212-235, 1974.
- 47-Sloane J.P., Ormerod M.G.: Distribution of epithelial membrane antigen in normal and neoplastic tissues and its value in diagnostic tumor pathology. *Cancer* 47:2786-2795, 1981.
- 48-Somasundaram R., Advani S.H., Gangal S.G.: Concanavalin A induced suppressor cell activity and autorosette forming cell in chronic myeloid leukemia patients. *Br. J. Cancer*, 48, 783-790, 1983.
- 49-Stead R.H., Qizilbash A.H., Kontozoglou T., Daya A.D., Riddell R.H.: An Immunohistochemical study of pleomorphic adenoma of the salivary gland. *Human pathology*, Volume 19, No. 1, 1988.
- 50-Takahashi H., Tsuda N., Tezuka F., Okabe H.: An Immunoperoxidase investigation of S-100 protein in the epithelial component of Warthin's tumor. *Oral Surg. Oral Pathol. Oral med.* 62:57-62, 1986.

- 51-Takai Y.,Hyun K-H., Hasaka M., Murase N., Mori M.:Histochemical studies on concanavalin A-binding in experimental carcinoma of the mouse submandibular gland. J-Oral Pathol-13:429-437, 1984.
- 52-Takata T., Caselitz J., Seifert G.:Undifferantiated Tumours of salivary glands. Path. Res. Pract. 182:161-168, 1987.
- 53-Thackray A.C. and Sobin L.H.:Histological typing of salivary gland tumours. World Health Organization, Geneva, 1972.
- 54-Thackray A.C., Lucas, R.B., Tumors of the major salivary glands, Washington D.C., Armed Forces Institute of Pathology, second series, fascicle 10, 1983.
- 55-Triantafillidou E., Karnezi E., Tsamis I.:Acinic cell adenocarcinoma of a minor salivary gland.J.Oral Maxillofac surg. 45:540-542, 1987.
- 56-Tuncer İ.:Patolojide tümör markerları, VIII.Ulusal Patoloji Kongre kitabı, Önel B. (Ed.), 21-24 Kasım 1988 Ankara. Patoloji simpozyumu 8-10 Ekim 1987 Samsun, Ankara Patoloji Derneği 2:1291-1299,1989.
- 57-Waldron C,A.,Face, Lips, Tongue, Teeth, Oral Soft Tissues, Jaws, Salivary Glands and Neck, in Anderson's Pathology, Kissane, J.M. (Ed.), Ninth Edition St.Louis-Baltimore-Philadelphia-Toronto, The C.V.Mosby Company Vol. 2 pp.1131-1141, 1990.