

Rozwój niskozróżnicowanego raka w wieloogniskowym guzie Warthina u pacjenta z onkocytozą ślinianek przyusznych – opis przypadku

Poorly differentiated carcinoma arising from multifocal Warthin's tumor in a patient with parotid glands oncocytosis – a case report

KATARZYNA ZAJDEL^{1/}, KRYSZYNA GAŁĄZKA^{2/}, JERZY STACHURA^{2/}, MARIAN KURZYŃSKI^{1/}, JACEK SKŁADZIEN^{1/}

^{1/} Klinika Otolaryngologii CMUJ, ul. Śniadeckich 2a, 31-531 Kraków

^{2/} Katedra Patomorfologii, CMUJ, ul. Śniadeckich 2a, 31-531 Kraków

Autorzy prezentują rzadki przypadek transformacji złośliwej z rozwojem niskozróżnicowanego raka w obrębie wieloogniskowego gruczolakotorbielaka limfatycznego (guza Warthina) u 65-letniego mężczyzny. Omówione są trudności diagnostyczne w przypadku, gdy brak jest pozostałości guza Warthina widocznych w barwieniu HE. Wskazano na konieczność diagnostyki różnicowej z przerzutami nisko zróżnicowanych raków do węzłów szyjnych. *Otarynolaryngologia, 2005, 4(4), 202-206*

Słowa kluczowe: guz Warthina, przerzuty nisko zróżnicowane raków do węzłów szyjnych, transformacja złośliwa

A rare case of Warthin tumor with malignant transformation and multifocal development of an undifferentiated cancer in a 65 years old man is reported. Diagnostic problems in case when Warthin tumor residues are not visible in HE staining are reported. The necessity for differential diagnosing of a metastatic cancer from an unknown primary site is indicated. *Otarynolaryngologia, 2005, 4(4), 202-206*

Key words: Warthin tumor, metastatic cancer from unknown primary site, malignant transformation

Guz Warthina po raz pierwszy został wyróżniony jako odrębna jednostka onkologiczna w 1910 roku przez Albrechta i Arzta, a dokładnie scharakteryzowany pod względem histopatologicznym przez Warthina w 1929 roku, któremu zawdzięczamy nazwę – *cystadenoma papillare lymphomatosum* [1-3]. Jest on jednym z najczęstszych łagodnych guzów ślinianek i należy do grupy monomorficznych gruczolaków [4]. Histologicznie charakteryzuje go rozrost komórek onkocytarnych gniazda lub struktury torbielowate z rozrostami brodawkowatymi, z charakterystyczną dwuwarstwową wyściółką nabłonkową torbieli. Komponent nabłonkowy „zatopiony” jest w tkance limfatycznej stanowiącej podścielisko nowotworu, najczęściej z widocznymi grudkami chłonnymi, nierzadko z centrami odczynowymi. Komponent nabłonkowy (nowotworowy) guza może wykazywać zmiany metaplastyczne, z różnicowaniem śluzowym, łojowym, płaskim [4].

Guz rozwija się w każdym wieku, najczęściej po 40 roku życia, częściej u mężczyzn; wykazuje związek z paleniem tytoniu. Najczęściej występuje jako pojedyncza

zmiana, przy dolnym biegunie ślinianki przyusznej (do 14% nowotworów tej ślinianki), za kątem żuchwy lub niżej na szyi [cyt. za 5]. Bardzo rzadko można go spotkać w innych śliniankach.

Wieloogniskowy rozwój guzów ślinianki przyusznej spotyka się rzadko (1,7-3,4% wszystkich nowotworów tego narządu). Wśród nich najczęstszy jest guz Warthina, przy czym w większości przypadków rozwój jest metachroniczny. Wieloogniskowość gruczolakotorbielaka limfatycznego ma prawdopodobnie związek z jego histologicznym pochodzeniem. We wczesnej embriogenezie nie występuje ścisły rozdział komponentu limfatycznego i nabłonkowego w obrębie ślinianki przyusznej. Komórki nabłonkowe mogą pozostawać w obrębie tkanki limfatycznej, która następnie tworzy węzły chłonne, szczególnie liczne przy ogonowej części ślinianki przyusznej. Te właśnie „wtręty nabłonkowe” mogą dawać początek wieloogniskowemu guzowi Warthina [5, 6].

Rozwój nowotworów złośliwych w obrębie gruczolakotorbielaka limfatycznego występuje bardzo rzadko. Transformacji złośliwej może ulec komponent limfatyczny

(podścielisko) dając początek chłoniakowi [7, 8] lub też komponent nabłonkowy, z którego rozwija się rak. W literaturze możemy znaleźć opis około 30 przypadków raka w obrębie guza Warthina – śluzowo-naskórkowego, gruczolakoraka lub raka płaskonabłonkowego, z czego jedynie pojedyncze przypadki występowania nisko zróżnicowanego raka [8-12].

Opis przypadku

65-letni mężczyzna (nr historii choroby 1267/04), pałacy, został przyjęty do Kliniki Otolaryngologii CMUJ z powodu guza okolicy kąta żuchwy po stronie lewej. Zmiana wielkości ok. 2 cm, została zauważona przez pacjenta 2 lata wcześniej. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową i w badaniu cytologicznym (wykonanym poza ośrodkiem krakowskim) stwierdzono obecność treści białkowej i leukocytów. Zastosowano leczenie przeciwapalne. W ciągu 2 lat zmiana powiększyła się dwukrotnie. Przy przyjęciu do Kliniki Otolaryngologii stwierdzono guz śr. 4 cm, niebolesny, dobrze odgraniczony, ruchomy względem podłoża, spoisty, bez istotnego powiększenia okolicznych węzłów chłonnych. Chorego zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. W znieczuleniu ogólnym, z cięcia wg Redona zmodyfikowanego przedłużeniem w okolicę podżuchwową, usunięto część ślinianki przyusznej wraz z guzem zlokalizowanym w jej dolnym biegunie, zidentyfikowano *v. retromandibularis* i *n. auricularis magnus*. Materiał został przesłany do badania śródoperacyjnego.

Badanie mrożakowe wykazało rozległy naciek złośliwego, nisko zróżnicowanego nowotworu, prawdopodobnie raka, otoczonego w części przez utkanie limfatyczne z grudekami chłonnymi. Zaproponowano przerzutowy charakter nowotworu. Wobec powyższego rozpoznania poszerzono zabieg o okoliczne węzły chłonne zlewiska ślinianki i powiększono margines zdrowych tkanek.

Całość materiału przesłanego do badania histopatologicznego obejmowała:

- pierwotnie usunięty guz – policykliczny, otorebkowany, o największym wymiarze 5cm;
- trzy dodatkowe guzki, usunięte i przesłane do badania w okresie późniejszym, zidentyfikowane jako węzły chłonne przy dolnym biegunie ślinianki przyusznej – guzki otorebkowane, śr. do 2,5 cm.

Badanie histopatologiczne (preparaty z kostek parafinowych) dużego guza potwierdziło wstępne rozpoznanie z wycinka ocenianego w badaniu śródoperacyjnym – stwierdzono rozległy naciek nisko zróżnicowanego raka płaskonabłonkowego, przeważająco nierogowaciejącego. Tylko miejscami widoczne były pojedyncze tworzące się perły rogowe, otoczone polami raka zbudowanego z komórek o dużych, hiperchromatycznych jądrach komórkowych, z bardzo skąpą cytoplazmą, charakteryzującego się wysoką aktywnością mitotyczną (ryc. 1, 2). Ogni-

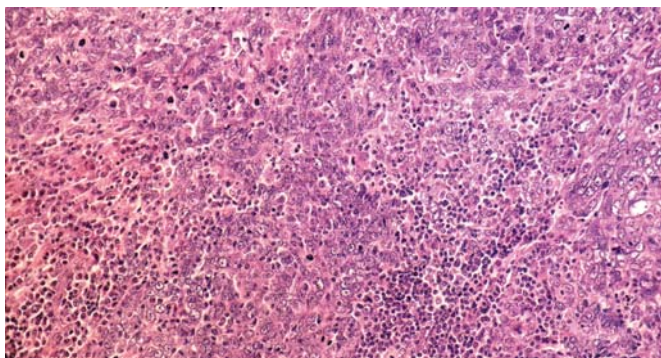
skowo, na obwodzie obszarów nisko zróżnicowanego raka, dominujących w obrazie, widoczne były drobne pola zbudowane z nieco większych komórek o nieznacznie obfitszej cytoplazmie. Utkanie raka otoczone było tkanką limfatyczną z obecnością grudek chłonnych z centrami odczynowymi. Na obwodzie widoczna była torebka włóknista, ale nie stwierdzono obecności podtorebkowych struktur zatokowych, charakterystycznych dla węzłów chłonnych. Zidentyfikowano drobne, kilkukomórkowe zaledwie, pojedyncze wyspy nabłonka o charakterystyce zbliżonej do onkocytów (ryc. 3). Nie stwierdzono natomiast utkania gruczolakotorbielaka limfatycznego. Charakter nabłonkowy nowotworu został potwierdzony barwieniem immunohistochemicznym – w utkaniu raka stwierdzono w części komórek wyraźną ekspresję EMA oraz pancytokeratyny (ryc. 4). We wszystkich trzech guzkach usuniętych w drugiej fazie operacji stwierdzono utkanie guzów Warthina, miejscami z cechami metaplastji płaskiej w obrębie nabłonka wyściełającego torbielowate struktury (ryc. 5, 6).

W wieloogniskowym guzie Warthina oraz w raku nisko zróżnicowanym wykonano barwienia immunohistochemiczne z przeciwciałami przeciwko cytokeratynie HMW, cytokeratynie 7 i 19. Wyraźna ekspresja wszystkich cytokeratyn widoczna była w guzach Warthina (ryc. 7), w utkaniu raka stwierdzono ekspresję pancytokeratyny, cytokeratyny HMW oraz CK19 jedynie w obrębie tworzących się pereł rogowych oraz miejscami na obwodzie obszarów nisko zróżnicowanych, w miejscach, gdzie w preparatach rutynowych widoczne były pola zbudowane z większych (wyżej zróżnicowanych) komórek (ryc. 8).

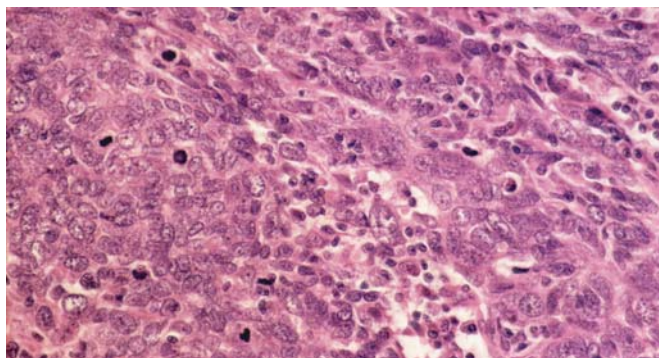
Wobec podejrzenia przerzutowego charakteru guza, mimo braku jakichkolwiek objawów u pacjenta, wykonano dokładne badanie panendoskopowe nosogardzieli i krtani, łącznie z pobraniem kontrolnego wycinka do badania histopatologicznego z lewej części nosogardzieli. W badaniu histopatologicznym wycinka stwierdzono utkanie drobnego (5 mm śr.) gruczolaka onkocytarnego (*adenoma oncocyticum*). Ponadto wykonano badanie radiologiczne płuc oraz pełne badanie obrazowe CT szyi oraz MRJ głowy i szyi, nie stwierdzając obecności zmian chorobowych.

Ostateczne rozpoznanie histopatologiczne brzmiało – *carcinoma planoepitheliale praecipue akeratodes male differentiatum G-3*, na podłożu jednego z ognisk wieloogniskowego guza Warthina.

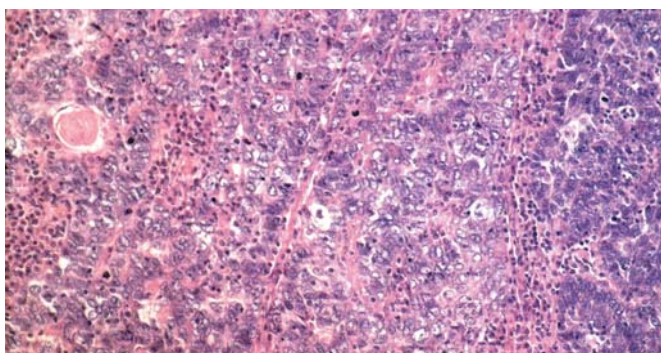
W związku z dużą złośliwością guza włączono u pacjenta radioterapię. W czasie wizyty kontrolnej po upływie 3 miesięcy od zabiegu stwierdzono obecność podejrzanego guzka w okolicy bieguna dolnego prawej ślinianki przyusznej. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową zmiany; w badaniu cytologicznym stwierdzono obraz mogący odpowiadać guzowi Warthina. Zdecydowano o usunięciu operacyjnym zmiany. Podczas



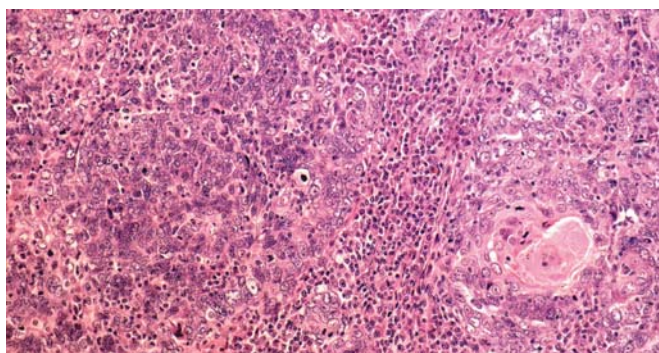
Ryc. 1. Nacieki nisko zróżnicowanego raka. W dolnej części widoczne pasma limfocytów otaczających gniazda raka



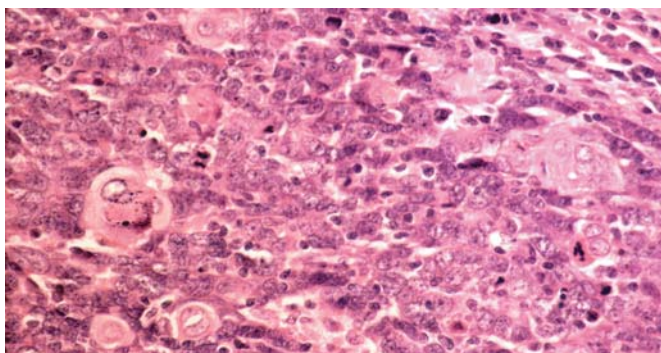
Ryc. 2. Nisko zróżnicowany rak z licznymi figurami podziałowymi



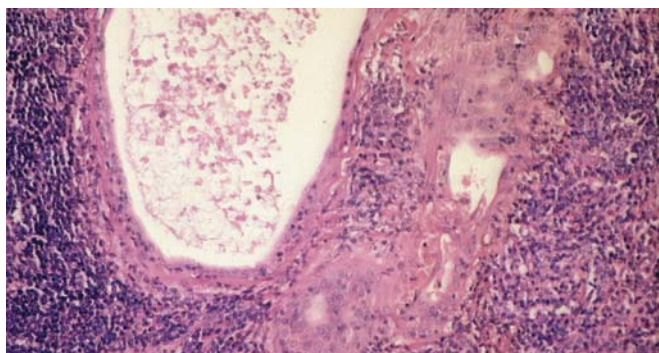
Ryc. 3. Na obwodzie gniazd raka widoczne nieco większe komórki o obfitszej kwasochłonnej cytoplazmie



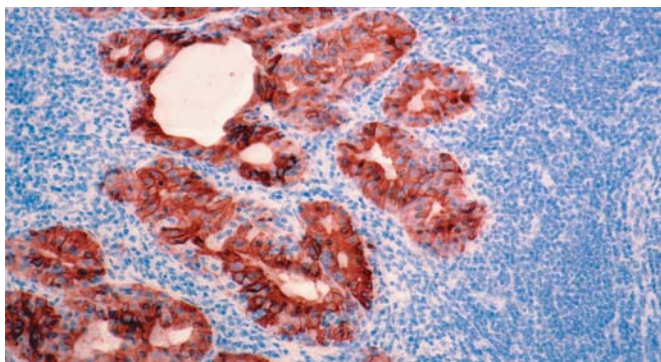
Ryc. 4. Podobny obraz, jak na ryc. 3 – ognisko rogowacenia z „perłą” rogową wśród nacieku nisko zróżnicowanego nierogowaciejącego raka



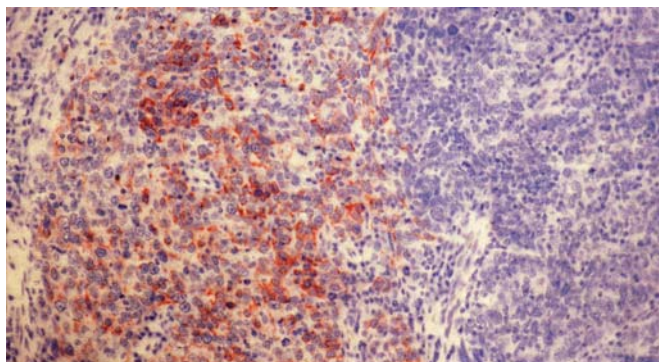
Ryc. 5. Drobne grupki komórek o pęcherzykowatych jądrach i kwasochłonnej cytoplazmie (cechy onkocytae) pośród komórek raka



Ryc. 6. Ogniska metaplazji płaskonabłonkowej w obrębie guza Warthina



Ryc. 7. Wybitna ekspresja cytokeratyny 7 w guzie Warthina



Ryc. 8. Ogniskowa ekspresja (obwodowe obszary gniazd nacieku) w raku nisko zróżnicowanym

zabiegu, oprócz wyraźnie odgraniczonego guzka śr. 13 mm, usunięto również drobnoguzkowy fragment dolnego bieguna ślinianki przyusznej. Badanie histopatologiczne (mroźkowe, a następnie preparatów z kostek parafinowych, obejmujących całość przesłanego materiału) wykazało nasilone ogniskowe zmiany o typie onkocytozy z rozwojem wielogniskowym (cztery większe ogniska) łagodnych nowotworów nabłonkowych z różnicowaniem onkocytarnym – *adenoma oncocyticum* i *cytadenoma papillare lymphomatosum* (wg Seiferta podtyp 4 metaplastyczny, z metaplastazją onkocytarną).

Pacjent ze względu na wielogniskowe nowotworzenie pozostaje w ścisłej kontroli klinicznej.

Omówienie

Onkocytoza jest rzadkim zjawiskiem dotyczącym różnych narządów, w tym ślinianek. Wynika ona prawdopodobnie z dysfunkcji mitochondriów [13]. Do grupy zmian określanych jako rozrosty onkocytarne zaliczane są wg BSGTP (*British Salivary Gland Tumour Panel*): wielogniskowa guzkowa hiperplazja onkocytarna (MNOH), rozlana onkocytoza, onkocytoma+MNOH, onkocytoma, gruczolak pleomorficzny/monomorficzny ze zmianami onkocytarnymi [3]. Guz Warthina nie jest zaliczany do grupy rozrostów onkocytarnych, jako że w jego utkaniu dodatkowo znajduje się komponent limfatyczny, a komórki nabłonkowe, mimo onkocytarnego wyglądu, są jednak inaczej zorganizowane. Może jednak współistnieć z rozrostami onkocytarnymi, jak wskazują pojedyncze doniesienia o takiej koegzystencji [13].

Gruczolakotorbielak limfatyczny jest częstym łagodnym guzem ślinianki przyusznej, najczęściej występującym jako zmiana pojedyncza. Wielogniskowość i złośliwa przemiana komponentu nabłonkowego guza Warthina zdarzają się bardzo rzadko. Opisywanych było kilka typów raka, z czego jedynie dwa z występowaniem raka nisko zróżnicowanego [8]. W naszym przypadku właśnie wielogniskowość guza Warthina naprowadziła nas na prawidłową diagnozę, jako że rak nisko zróżnicowany całkowicie zastąpił utkanie gruczolaka w guzie. Kilkomórkowe gniazda onkocyto-podobnych komórek wśród utkania limfatycznego można potraktować jako węzłowe inkluzje nabłonkowe, stosunkowo częste w górnej części szyi. Mimo braku struktur zatokowych, mogących wynikać z odczynowego włóknienia w sąsiedztwie nacieku raka, charakter utkania limfatycznego mógł zostać potraktowany jako węzeł chłonny wobec widocznej torebki. Stąd pierwotna sugestia przerzutowego charakteru nowotworu. Rak rozwijający się na podłożu guza Warthina stanowi problem diagnostyczny dla klinicysty i patologa.

Ponieważ zezłośliwienie tego gruczolaka występuje bardzo rzadko, z reguły prawdopodobniejszy jest prze-

rzut raka do węzła chłonnego. Wskazówkę stanowiąc może obecność pozostałego guza Warthina w sąsiedztwie raka, ale nawet w takich przypadkach konieczne jest wykluczenie przerzutu raka z innej pierwotnej lokalizacji do komponentu limfatycznego gruczolakotorbielaka. Przede wszystkim należy wykluczyć raka nosogardzieli, krtani, płuc. W naszym przypadku pacjenta szczegółowo przebadano i wykluczono obecność innego potencjalnego punktu wyjścia nowotworu. Ponadto, badanie immunohistochemiczne pozwoliło, biorąc pod uwagę profil ekspresji cytokeratyn, zidentyfikować szczątkowe pozostałości wyżej zróżnicowanych komórek w utkaniu raka niskozróżnicowanego, wskazujące na jego histogenezę.

Istotne było też stwierdzenie w ogniskach gruczolakotorbielaka miejscowej metaplastazji płaskonabłonkowej. Według niektórych autorów [10] zmiany metaplastyczne mogą poprzedzać przemianę złośliwą komponentu nabłonkowego nowotworów śliniankowych.

Podsumowując, należy podkreślić, że w przypadku guzów okolicy ślinianki przyusznej i górnej części szyi należy brać pod uwagę możliwość pierwotnego rozwoju raka w takiej lokalizacji, wskutek złośliwej przemiany wcześniej istniejącej zmiany łagodnej zawierającej komponent nabłonkowy. Wśród takich zmian trzeba rozważać m.in. guza Warthina oraz torbiel boczną szyi. Jednak ostateczne rozpoznanie w takich przypadkach jest często trudne i wymaga przede wszystkim ścisłej współpracy kliniczno-patomorfologicznej. Jednocześnie zawsze konieczne jest bardzo dokładne badanie pacjenta, bowiem dużo bardziej prawdopodobne jest, że guzek prezentujący histopatologicznie otorebkowany obszar nacieku raka z utkaniem limfatycznym na obwodzie jest przerzutem raka do węzła chłonnego.

Według Skalovej i wsp. [11] rozpoznanie „złośliwego” guza Warthina musi być oparte o trzy kryteria, które zostały spełnione z naszym przypadkiem:

- obecność istniejącego wcześniej guza Warthina – pozostałe ogniska wielogniskowego guza Warthina w naszym przypadku;
- stwierdzenie „przejściowych postaci” pomiędzy komórkami onkocytarnymi i komórkami raka – w naszym przypadku byłyby to perły rogowe oraz komórki na obwodzie obszarów nisko zróżnicowanego raka; ponadto obecność metaplastazji płaskonabłonkowej w guzie Warthina oraz specyficzny profil ekspresji cytokeratyn w raku i guzie Warthina;
- wykluczenie przerzutowego charakteru raka – poprzez dokładne badanie kliniczne w naszym przypadku.

Raki powstałe z guza Warthina charakteryzuje zwykle dobre krótkotrwałe, ale niekorzystne długoletnie rokowanie, z nawrotami i przerzutami, mimo radykalności zabiegu operacyjnego oraz stosowanego leczenia uzupełniającego (radio-chemioterapia) [14].

Rozwój raka z łagodnego komponentu nabłonkowego gruczolaków ślinianki, najlepiej znany w obrębie guzów mieszanych, może się zdarzać też w innych łagodnych nowotworach poza guzem Warthina. Występują doniesienia w literaturze o możliwości transfor-

macji złośliwej w przebiegu niezłośliwych nowotworów ślinianek takich jak gruczolakotorbielak łojowy [15]. Taką możliwość należy zawsze rozważać, gdy obserwujemy nagłe przyspieszenie wzrostu uprzednio istniejącej i powoli rosnącej zmiany guzowatej ślinianki.

Piśmiennictwo

1. Gierek T, Majzel K, Borowska-Bielska D i wsp. Uwagi do kliniki guzów Warthina. *Otolaryngol Pol* 1995; 48: 549-554.
2. Kubickowa J, Jaskowski A. Gruczolak limfatyczny złośliwy – gruczolakorak kwasochłonny ślinianki przyusznej. *Otolaryngol Pol* 1997; 51(supl. 25): 60-64.
3. Palmer TJ, Gleeson MJ, Eveson JW, Cawson RA. Oncocytic adenomas and oncocytic hyperplasia of salivary glands: a clinicopathological study of 26 cases. *Histopathology* 1990; 16: 487-493.
4. Seifert G, Sobin LH. Histological typing of salivary gland tumours. (w) World health organization. *International Histological Classification of Tumours*. Springer-Verlag, Berlin 1991, 13-14.
5. Maiorano E, Lo Muzio L, Favia G, Piatelli A. Warthin's tumour: a study of 78 cases with emphasis on bilaterality, multifocality and association with other malignancies. *Oral Oncology* 2002; 38: 35-40.
6. Yu G-Y, Ma D-Q, Zhang Y, Peng X i wsp. Multiple primary tumours of the parotid gland. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 531-534.
7. Banik S, Howell JS, Wright DH. Non-Hodgkin's lymphoma arising in adenolymphoma – A report of two case. *J Pathol* 1985; 146: 167-177.
8. Ferrero S, Cattaneo L, Peri A, Braidotti P i wsp. Poorly differentiated carcinoma arising from adenolymphoma of the parotid gland. *BMC Surgery* 2003; 3: 1-5 (pages from <http://www.biomedcentral.com/1471-2482/3/1>).
9. Gunduz M, Yamanaka N, Hotomi M i wsp. Squamous cell carcinoma arising in a Warthin's tumor. *Auris Nasus Larynx* 1999; 26: 355-360.
10. Hamed G, Shmookler BM, Ellis GL, Punja U, Feldman D. Oncocytic mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118(3): 313.
11. Skalova A, Michal M, Nathansky Z. Epidermoid carcinoma arising in Warthin's tumour: a case study. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 330-333.
12. Yamada S-I, Matsuo T, Fujita S i wsp. Mucoepidermoid carcinoma arising in Warthin's tumor of the parotid gland. *Pathol Int* 2002; 52: 653-656.
13. Capone RB, Ha PK, Westra WH i wsp. Oncocytic neoplasms of the parotid gland: A 16-year institutional review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002, 126, 657-662.
14. Przewoźny T, Stankiewicz Cz, Narożny W, Kuczkowski J. Guz Warthina ślinianki przyusznej. Analiza epidemiologiczno-kliniczna 127 przypadków. *Otolaryngol Pol* 2004; 58(3): 583-591.
15. Croitoru CM, Mooney JE, Luna MA. Sebaceous lymphadenocarcinoma of salivary glands. *Ann Diagn Pathol* 2003; 7: 236-239.