

Düşük Histolojik Dereceli Sinonazal Adenokarsinom

Low Grade Sinonasal Adenocarcinoma

Ayşe Tülay SAYILGAN¹, Gülçin KAMALI¹, Deniz ÖZCAN¹, Funda EMRE¹, Ayşe HATİPOĞLU²

S. B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Patoloji Bölümü ve ²Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE
Departments of ¹Pathology and ²Otorhinolaryngology, M.H. Okmeydanı Education and Research Hospital, İSTANBUL, TURKEY

ÖZ

Sinonazal adenokarsinomlar nadir olup barsak mukozasına benzerliğine göre 'intestinal' ve 'nonintestinal' olarak sınıflandırılmıştır. Bu tümörlerin, çevresel ve mesleki karsinojenler ile ilişkisi saptanmıştır. Çalışmamızda 50 yaşında yağlıboya ustası erkek hastada görülen sol orta konka ve etmoid sinüs kaynaklı nonintestinal tipte düşük dereceli sinonazal adenokarsinom olgusu tanıtılmaktadır. Mikroskopide hafif gevşek fibröz stromada, genellikle kistik dilate, bazıları ise daha küçük çaplı, sırt sırta yerleşmiş çok sayıda infiltratif özellikte glandların yanısıra, gland lümenlerine uzanım gösteren kompleks dallanmalar veya kribriform patern oluşturan papiller ve mikropapiller yapılar görüldü. Glandlar kübik/silindirik görece geniş sitoplazmalı, hafif pleomorfik, nadir mitoz içeren yuvarlak/oval nükleuslu tek sıralı epitelle döşenmişti. Alcian Blue, müsikarmen ve PAS ile intralüminal ve fokal intrasitoplazmik münin gösterildi. İmmünohistokimyasal çalışmada tümör hücreleri nonintestinal tip ile uyumlu olarak CK7 ile yaygın ve kuvvetli pozitif, CK20 ile fokal zayıf pozitif, CDX2 ile negatifti. Miyoepitel ve tükürük bezi orijinine yönelik olarak uygulanan S-100, Aktin ve p63 negatifti. Prognostik açıdan uygulanan TTF-1 ve p53 negatif olup, Ki-67 indeksi %2 idi. Genellikle intestinal tip adenokarsinomların yüksek dereceli, nonintestinal tiptekilerin ise düşük dereceli olması, morfolojik ve immünohistokimyasal ayrıma dayanan bu sınıflamayı prognoz tahmininde değerli kılmaktadır. Primer benign ya da malign lezyonlar ile metastatik adenokarsinomdan ayırma ise morfolojik ve immünohistokimyasal bulguların yanında klinik bulgular önem kazanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Sinonazal adenokarsinom, İntestinal adenokarsinom, Nonintestinal adenokarsinom, Serömüköz adenokarsinom, Düşük histolojik dereceli

ABSTRACT

Sinonasal adenocarcinoma is a rare neoplasm which is classified as 'intestinal' or 'nonintestinal' type, depending on its resemblance to gastrointestinal mucosa. These tumors are associated with occupational and environmental carcinogens. In this study, a fifty-year-old oil-painter male patient with a low-grade nonintestinal type sinonasal adenocarcinoma originating from the left middle concha and ethmoid sinus is presented. Microscopical examination revealed many infiltrative glandular structures, most of which were cystically dilated and some of which were smaller in diameter, arranged back to back in loose fibrous stroma as well as intraglandular papillary and micropapillary structures forming complex branches or a cribriform pattern. The glands were lined by epithelial cells that were faintly eosinophilic and relatively abundant cubical/cylindrical cytoplasm and mildly pleomorphic round/oval nuclei, with rare mitotic figures. Intraluminal and focally intracytoplasmic mucin was demonstrated with Alcian Blue, mucicarmen and PAS stains. Immunohistochemically, tumor cells were strongly and diffusely positive with CK7; focally and weakly positive with CK20 and negative with CDX2 in accordance with the nonintestinal type. S-100, Actin and p63, applied for investigating the myoepithelial and salivary glandular origins, were all negative. Prognostic markers, TTF-1 and p53 were negative; while the Ki-67 index was 2%. The fact that intestinal type sinonasal adenocarcinomas are generally high grade, while nonintestinal tumors are histologically low grade makes this morphological and immunohistochemical-based classification valuable in predicting the prognosis of the disease. In addition to the morphological and immunohistochemical findings, clinical information stands out in the differentiation of the tumor from benign or malignant primary lesions or metastatic adenocarcinoma.

Key Words: Sinonasal adenocarcinoma, Intestinal sinonasal adenocarcinoma, Nonintestinal sinonasal adenocarcinoma, Seromucous adenocarcinoma, Low grade

GİRİŞ

Sinonazal adenokarsinomlar (SNA) nadir olup, insanda görülen neoplazmların %0,4'ünü oluşturur (1,2). Nazal kavite ve paranazal sinüslerde en sık görülen malign tümörler, skuamöz hücreli karsinom (%46), malign lenfoma (%14) ve malign melanomdur (%9). Çeşitli tipteki

adenokarsinomlar ise bu bölgenin neoplazmlarının %10-20'sini oluşturur. Bunlar tükürük bezi tipi adenokarsinomları (%5-10) ve tükürük bezi tipi dışında kalan SNA'dır (3,4). SNA, ahşap, deri ve tekstil kaynaklı tozlar, nikel, boya, vernik, lake, yapıştırıcı buharı ve tütüne maruz kalan kişilerde daha sık görülmektedir (3,5,6).

Geliş Tarihi/Received : 14.12.2009

Kabul Tarihi/Accepted : 16.03.2010

Yazışma Adresi/Correspondence: Ayşe Tülay SAYILGAN

Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İSTANBUL, TÜRKİYE / Department of Pathology, M.H. Okmeydanı Education and Research Hospital, İSTANBUL, TURKEY
E-posta/E-mail: tulaysay@gmail.com Tel/Phone: +90 212 221 77 77

Çalışmamızda 50 yaşındaki erkek yağlıboya ustasında tespit edilen sol orta nazal konka kaynaklı düşük dereceli sinonazal müsinöz adenokarsinom, hastalığa ait klasifikasyon, histopatolojik yapı ve immünohistokimyasal özelliklere değinilerek tanıtılmaktadır.

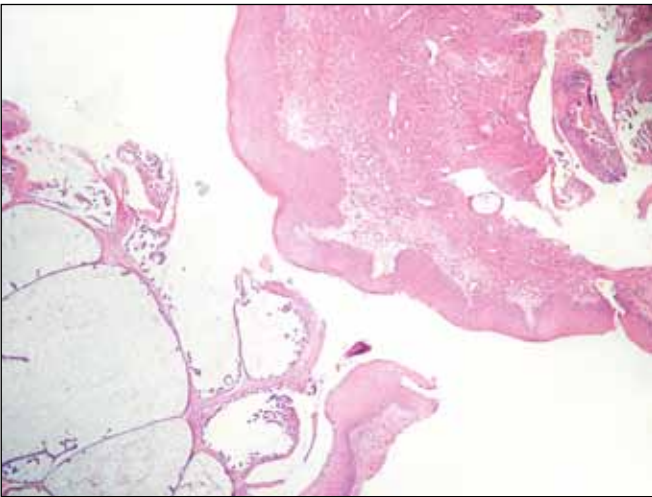
OLGU SUNUMU

50 yaşında erkek hasta burun tıkanıklığı şikayeti ile hastanemize başvurdu. MRG incelemesinde solda belirgin olmak üzere etmoid sinüs inferior kısım ve nazal hava pasajını her iki tarafta oblitere eden yumuşak doku yoğunlukları izlendi. Nazal kavite insizyonel biyopsisinin mikroskopik incelemesinde ülser zemini, solunum yolu epiteli ile çevrili dokularda bazı alanlarda epitelde onkositik değişiklikler, müsin içeren mikrokistler, epitelde papiller yapılanmalar ve hafif atipi görüldü (Şekil 1). Kolumnar hücreli papillom ve düşük dereceli SNA arasında ayırım için eksizyonel biyopsi önerildi. Gönderilen polipektomi piyesi parçalı halde topluca 5,5x5,5x2,5 cm. ölçüde, elastik kıvamlı gri-pembe renkli polipoid yapılar olup, poliplerin kesit yüzlerinde en büyüğü 1 mm. çapında kirli beyaz renkli yuvarlak alanlar mevcuttu (Şekil 2). Mikroskopide respiratuvar veya metaplazik skuamöz epitel kaplı polipoid yapıların hafif gevşek bağ dokudan oluşan stromasında, genellikle kistik dilate, bazıları daha küçük çaplı, sırt sırta yerleşmiş çok sayıda glandüler yapılar görüldü. Solid alan görülmedi. Gland yapıları basık tek sıra epitel kaplı olup lümenine doğru uzanım gösteren ve bazıları kompleks dallanmalar veya kribriform yapılar da oluşturan papiller ve mikropapiller yapılar içermekteydi (Şekil 3). Döşeyici epitel hücreleri kübik/silindirik şekilli, hafif pleomorfik yuvarlak/oval nükleuslu, nükleolü belirsiz olup mitoz nadirdi. Sitoplazmaları görece geniş, soluk eozinofilik olup bazıları

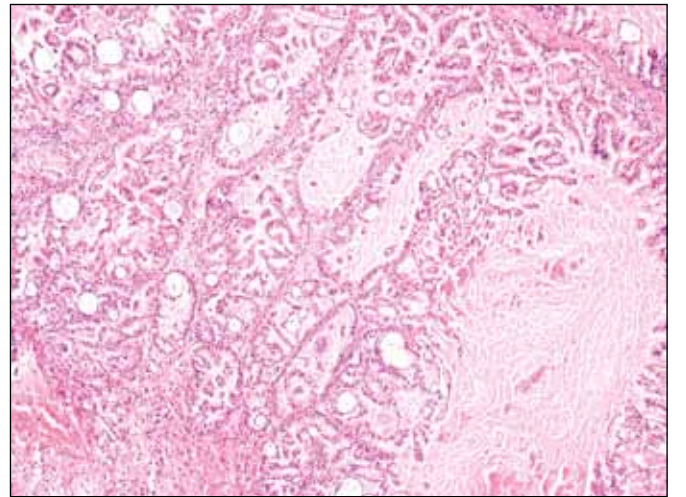
onkositoid veya şeffaf görünümdeydi. Kistik yapıların lümeninde ve yer yer sitoplazmalarda ufak yuvarlak yapılar halinde görülen bazofilik materyalin Alcian Blue pH 2,5 ve Periodic Acid Schiff (PAS) pozitif; müsikarmen ile zayıf pozitif, diastaza rezistan boyanma özelliğinden dolayı müsin olduğu gösterildi. İmmünohistokimyasal çalışmada tümör hücreleri Cytokeratin (CK) 7 ile yaygın ve kuvvetli pozitif, CK20 ile fokal zayıf pozitif, CDX2, TTF-1, S-100 ve p53 ile negatif olup, Ki-67 indeksi %2 idi (Şekil 4, 5). Aktin ve p63 ile tümör hücreleri boyanmadığı gibi çevrelerinde miyoepitel hücre katmanı da görülmedi. Tanıda 2005 WHO sinonazal adenokarsinomların klasifikasyonu kullanılarak öncelikle intestinal/nonintestinal tip ayrımı yapıldı (3).



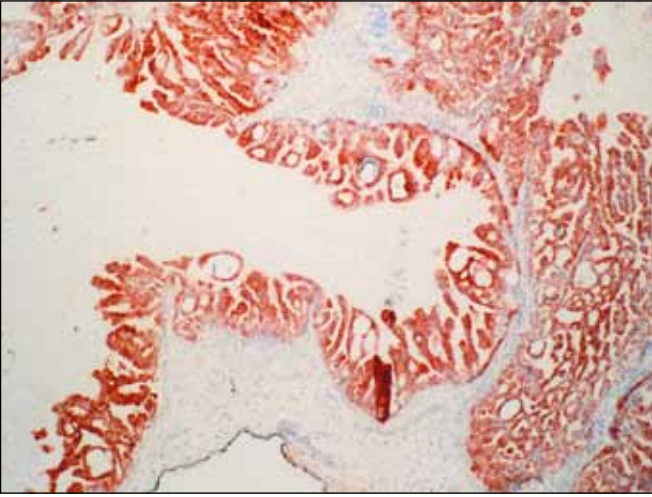
Şekil 2: Polipoid yapılarda jelatinö alanların yanısıra karsinomu akla getiren parlak kirli beyaz renkli, sertçe kıvamlı nodüler alanlar.



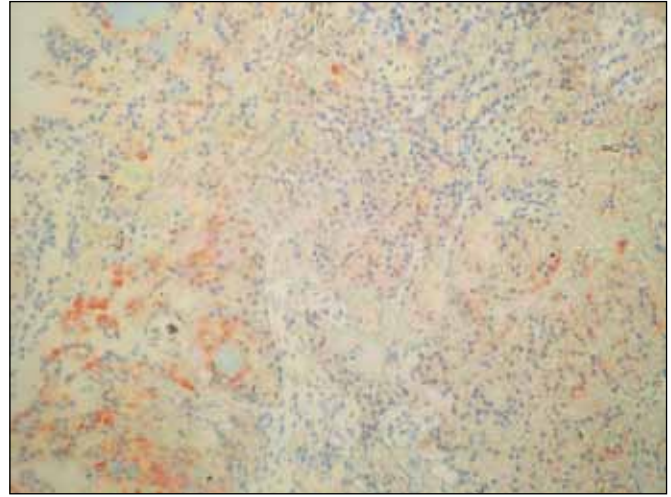
Şekil 1: Nazal kavite insizyonel biyopsi materyalinin mikroskopisinde sırt sırta vermiş müsinle dolu tubulokistik yapılar (H&E, x100).



Şekil 3: Sinonazal adenokarsinomda kistik alanların lümenine doğru uzanım gösteren kompleks veya basit papiller, mikropapiller, kribriform yapılanmalar (H&E, x 200).



Şekil 4: Sinonazal adenokarsinomun mikropapiller ve kribriform yapılarında diffüz CK7 pozitifliği (x200).



Şekil 5: Fokal ve zayıf CK20 pozitifliği (x200).

Histopatolojik ve klinik özelliklerin yanında, CK7'nin hücrelerin yaklaşık %95'ini boyaması ve CDX2 negatifliği nedeniyle olguya düşük dereceli nonintestinal tipte sinonazal adenokarsinom tanısı konuldu. İntralüminal ve intrasitoplazmik müsin varlığı ve tümörün genelinde izlenen tubulopapiller yapılar ve kısmen kribriform, onkositoid hücreler, son yıllarda yayınlarda sözedilen sinonazal serömüköz adenokarsinomu düşündürmekteydi. Ayrıcı tanıya tükürük bezi tümörleri, metastatik adenokarsinom, onkositik Schneiderian tip papillom alındı. 6 aylık izlemde olguda nüks görülmedi.

TARTIŞMA

Patoloji pratiğinde sık rastlanmayan tükürük bezi tipi dışı SNA'nın tanısında en önemli aşama histolojik derecelendirilmedir çünkü prognoz ve tedaviyi belirleyen en önemli faktör histolojik derece ve tümörün barsak mukozasına benzerliğidir (1,4).

2005 WHO önerisine göre tükürük bezi tipi dışı SNA, "intestinal tip adenokarsinom (İTAK)" ve "nonintestinal tip adenokarsinom (nonİTAK)" olarak klasifiye edilmiş, bunlar da histolojik olarak düşük ve yüksek dereceli olarak ayrılmışlardır (3). Bunun yanında SNA, mikroskopik incelemede şaşırtıcı derecede heterojen bir morfoloji ile karşımıza çıkar. Bu nedenle, 1963'ten bu yana çok çeşitli sınıflamalar yapılmıştır (4,7,8). Kapsamlı seriler sunmuş olan Kleinsasser ve Schroeder (9), İTAK için 4'lü bir sınıflama önermiştir: "papiller-tubuler-silindirik hücreli", "mukus üreten alveoler goblet hücreli" ve "taşlı yüzük hücreli" tipler ile bu üç tipin ortak özelliklerini ve dolayısıyla ortak bir orijini gösteren "transizyonel tip" adenokarsinomlar. Franchi ve ark. (8) ise bu tipleri, WHO klasifikasyonu ile harmanlayarak, İTAK'ları başlıca müsinöz ve nonmüsinöz

olarak ikiye ayırmış ve bu tümörlerin sitoarkitektürel yapılarından bağımsız olarak kolon adenokarsinomları gibi düşük ve yüksek dereceli olarak derecelendirilmesi gerektiğini öne sürmüştür. Barnes'e göre İTAK kolonik, papiller, solid, müsinöz ve mikst olarak ayrılmaktadır (10). Bir başka yaklaşıma göre ise tüm SNA (İTAK ve nonİTAK) ortak bir havuzda toplanarak düşük dereceli, papiller, kolonik, solid, müsinöz ve mikst tip olmak üzere 6 grupta toplanmıştır (3).

Yüksek dereceli SNA genellikle ilginç olarak kolon adenokarsinomlarını taklit eder. Nadiren intestinal patern içermeyebilir. Kolonik tipte tubuloglandüler ve daha az oranda papiller yapılar vardır. Palizadlı hiperkromatik nükleuslu hücreler ve az sayıda goblet hücreleri içerir. Papiller tipte ise yapıya papillalar hakim olup tubuler yapılar daha azdır. Solid tipte tümör az differansiye olup gland yapısı kaybolmuştur; trabeküler ve solid proliferasyon görülür. Seyrek olarak intraglandüler ve interstisyel alanda Alcian mavisi ile pozitif boyanan müsin gölcükleri içeren müsinöz karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom görülebilir. Mikst tipte birkaç tipin özellikleri bir arada bulunur. Yüksek dereceli SNA'da hemoraji ve nekroz da sık olup, pleomorfizm mevcuttur. İTAK'ların ender bulunan iyi differansiye tipleri ise normal ince barsak mukozasını taklit eder. Yüksek dereceli ve intestinal tip SNA'da lokal nüks sık olup, 5 yıllık yaşam %20'den azdır (3,4). Papiller tipte 5 yıllık survivalin %80'lere çıktığı, müsinöz ve solid tipte prognozun kötü olduğundan söz edilmektedir (3). Nüks ve/veya metastaz oranı %20'dir. Olguların 2/3'ü hastalığın vital organlara verdiği hasardan dolayı kaybedilir. En sık etmoid sinüste ve orta konkada (%40) yerleşerek ileri dönemde buradan orbita ile pterigopalatin ve infratemporal fossa yolu ile santral sinir sistemine (SSS) ulaşırlar (3,4). Düşük

dereceli SNA ise, sıklıkla nonİTAK grubunun üyesidir. En sık 37-53 yaşlarında etmoid sinüs, orta konka ve maksiller sinüslerde görülmektedir. İTAK'da etkili olan çevresel karsinojenlerin bunlarda etkili olmayabileceği öne sürülmüştür. Buna karşın olgumuzun epidemiyolojik çalışmalarda sözü geçen boya ve uçucu maddelere olan maruziyeti ise dikkat çekicidir. Düşük grade'li SNA ise, son yıllardaki yayınlarda daha iyi tanımlanmaya başlanmış heterojen yapıda bir tümör grubudur. Çalışmalara göre bu tümörler genellikle papiller ve glandüler yapıdadır; trabeküler, kribriform, şeffah hücreli paternler de görülebilir. Papilla ve glandlar çoğunlukla tek veya nadiren miyoepitel de içeren çift sıra uniform epitelle kaplıdır. Nekroz yoktur, mitoz nadirdir. Sitolojik yapının masumiyetine karşın sırt sırta glandüler dizilim, kompleks yapılanma ve lokal invaziv paternleri malign karakterlerini gösterir. Nüks sık olsa da yaygın değildir ve SSS tutulumu genellikle görülmez. Düşük dereceli SNA'nın ayırıcı tanısında en başta yüksek grade'li SNA yer alır. Ayrımda morfolojik bilgilerin yanısıra immünohistokimya da rol oynar (3,5,11). Normal nazal kavite ve paranazal sinüs mukozasında CK7 (+), CK20 (-), CDX2 (-) ve villin (-) olup, intestinal metaplazi sonucunda CK7 (-), CK20 (+), villin (+) ve CDX2 (+) immünprofil ortaya çıkar. Karsinojenlerin etkisiyle ve p53 mutasyonu, p14 ve p16 inaktivasyonu gibi genetik değişimler ile beraber CK7 (-), CK20 (+), villin (+) ve CDX2 (+) fenotipe sahip İTAK'ın geliştiği savunulmaktadır (3). İTAK'da CK20 %84 oranında pozitifdir (11). İTAK'ın üst gastrointestinal sistemi taklit eden tiplerinde CDX2 ve CK20 pozitifliğinin yanısıra, CK7 (+), villin ise (-)'tir. CK7 (+), CK20 (-), villin (-) ve CDX2 (-) özellik gösterenler ise nonİTAK grup olarak tanımlanmıştır. İmmünohistokimyasal fenotip farklılıkları, tümörün davranışı değişebileceğinden araştırmacılar tarafından önemli sayılmaktadır (3,4). Olgumuzun immün boyanma özellikleri öncelikle nonintestinal tip ile uyumlu olup, fokal CK20 pozitif hücreler ve nadir goblet benzeri hücrelerin varlığı, daha az oranda intestinal tipte hücreleri içerdiğini düşündürmektedir. Düşük dereceli olması ve nadir intestinal tip hücreler dışında kolon mukozasına benzememesi nedeniyle metastatik adenokarsinomlardan uzaklaşmıştır. Yüksek dereceli kolonik tip adenokarsinomlarda ise, metastazın ekarte edilmesi için gastrointestinal sistemin kapsamlı tetkiki önerilir (3). Resto ve ark.nın çalışmasına göre CK7, CK20 ve MUC-2'nin 3'lü pozitifliğinde primer SNA düşünülmeli, CK20 ve MUC-2 pozitif iken, CK7'nin negatifliği metastaz lehine olduğundan klinik incelemelerle ayrıma gidilmelidir (12). CK7 pozitifliğinin primer SNA'ı kuvvetle desteklediği savunulmaktadır. CK7, İTAK'da %88, nonİTAK'da %100 oranında pozitifdir (4,11).

Düşük dereceli SNA'nın ayırıcı tanısındaki diğer lezyonlar silindirik-onkositik hücreli Schneiderian papillom, inverted papillom, tükürük bezi tipi tümörler, serömüköz gland hamartomu ve respiratuar epitelyal adenomatöz hamartomdur (REAH) (13). Papillomda kalın bazal membran üzerinde SNA'nın aksine çok sıralı kolumnar ve onkositoid hücreler görülür. REAH'da respiratuar tipte silli hücreli glandlar izlenir. Serömüköz gland hamartomunda ise adenokarsinomun aksine iki tip hücre ile döşeli ufak çaplı glandlar, kistler ve vasküler yapılar mevcut olup, kribriform patern ve invaziv karakter bulunmaz. İverted papillomun özellikle silindirik tipi SNA ile karışabilir; ancak mukoza altına invagine olmuş karakteristik çok sıralı yapı SNA'da görülmez. Tükürük bezi tipi tümörler de tükürük bezlerinde rastladığımız spesifik morfolojik özellikleri ile SNA'dan ayrılır (4,14). Olgumuz tipik tek sıralı, hafif atipili tubulokistik-papiller morfolojik özellikleri ile bu lezyonlardan ayrılmaktadır. Orta konka ve etmoid kaynaklı ve normal sinonazal serömüköz glandları anımsatan düşük dereceli SNA, özel bir grup olarak ele alınmaktadır. Kleinsasser bu tümörleri "nazal serömüköz glandların terminal tubulus adenokarsinomu" olarak adlandırmıştır (9). Neto ve ark.nın serömüköz adenokarsinomlar adı altında yayınladığı 12 olgu içeren serisinde basık epitelle döşeli kistik dilate glandlara "tubulokistik patern" adı verilmiştir (14). Bazı olgularında ise kribriform ve papiller alanlar ve onkositoid metaplazi tanımlanmışlardır. Bizim olgumuzda da benzer özellikte tubulokistik paternin yanı sıra kribriform, tubulopapiller yapılar ve seyrek onkositik değişiklikler görülmüştür. Bu tümörlerde rekürrens % 25-30 oranındadır. Metastaz çok ender olup yayınlarda 2 olguda (akciğer ve SSS'ne) bildirilmiştir. Bu nedenle uzun dönem takip önerilir (14). Düşük dereceli SNA'nın uniform tubulopapiller varyantı immünohistokimyasal ve yapısal bazı özellikleri nedeniyle kimi yazarlar tarafından ayrı bir subgrup olarak tanımlanmıştır (1,15,16). Bu tip tümörlerde metastaz görülmediğinden ve prognoz çok iyi olduğundan, tubulopapiller tümörlerin bu özelliklerini bilmek ve SNA tanısında akılda tutmak faydalı olabilir. Bansal ve ark.nın çalışmasında, tubulopapiller tipte ve okült akciğer ya da tiroid karsinomu eşlik etmeyen bir sinonazal adenokarsinom olgusunda insidental olarak saptanan diffüz TTF-1 pozitifliğinin, iyi prognozu gösteren bir prediktör değer olma olasılığı üzerinde durulmuştur (1). Olgumuzda da birçok alanda tubulopapiller patern mevcut olduğundan, literatürdeki bu öneri nedeniyle uyguladığımız TTF-1 negatif boyanma özelliği gösterdi. Ayrıca tubulopapiller tümörler "tükürük bezi dışı" kategorisinde sayılmakla birlikte, bir kısmının morfolojik ve immünohistokimyasal olarak tükürük bezi differansiyasyonu gösteren ve bazal hücre marker'ları (aktin, calponin, p63) ile pozitif boyanan bir alt tip olabileceği de savunulmuştur (13). Bizim olgumuzda bazal hücre belirleyicileri negatif olup

tükürük bezi tipi dışı sinonazal adenokarsinom olarak tanı verilmiştir. Aslında serömüköz adenokarsinom grubunda yer aldığı düşünülen tubulopapiller tümörlerin bir özelliğinin de müsin dolu mikrokistik yapılar olduğundan sözedilmektedir. Bizim olgumuzda da literatürde dikkat çekilen bu tip yapılara tubulopapiller alanlarda rastlanmıştır (15,16). Günlük patoloji uygulamalarında sık görmediğimiz düşük dereceli tükürük bezi tipi dışı SNA'ı benign lezyonlardan ayırtmak önem taşımaktadır. Özellikle insizyonel biyopsilerde hafif atıptili tubulokistik yapılar yanıltıcı olarak, malignitenin gözden kaçmasına yol açabilir. Eksizyonel biyopsilerde ise metastaz riski açısından düşük ve yüksek dereceli tiplerin ayrımı için immünohistokimyasal ve histokimyasal boyama çalışmaları tanıya yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. **Bansal A, Pradeep KE, Gumparthy KP:** An unusual case of low-grade tubulopapillary adenocarcinoma of the sinonasal tract. *World J Surg Oncol* 2008, 6:54
2. **Abecasis J, Viana G, Pissarra C, Pereira T, Fonseca I, Soares J:** Adenocarcinomas of the nasal cavity and paranasal sinuses: a clinicopathological and immunohistochemical study of 14 cases. *Histopathology* 2004, 45:254-259
3. **Leivo I:** Update on sinonasal adenocarcinoma: Classification and advances in immunophenotype and molecular genetic make-up. *Head and Neck Pathol* 2007, 1:38-43
4. **Rosai J:** Respiratory tract. Nasal Cavity, Paranasal Sinuses and Nasopharynx. In Rosai J (Ed): *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9th ed., China, Elsevier, 2004, 305-334
5. **Kennedy MT, Jordan RC, Berean KW, Perez-Ordoñez B:** Expression pattern of CK7, CK20, CDX-2, and villin in intestinal-type sinonasal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2004, 57:932-937
6. **Leclerc A, Luce D, Demers PA, Boffetta P, Kogevinas M, Belli S, Bolm-Audorff U, Brinton LA, Colin D, Comba P, Gérin M, Hardell L, Hayes RB, Magnani C, Merler E, Morcet JE, Preston-Martin S, Vaughan TL, Zheng W:** Sinonasal cancer and occupation. Results from the reanalysis of twelve case-control studies. *Am J Ind Med* 1997, 31:153-165
7. **Cathro HP, Mills SE:** Immunophenotypic differences between intestinal-type and low-grade papillary sinonasal adenocarcinomas: an immunohistochemical study of 22 cases utilizing CDX2 and MUC2. *Am J Surg Pathol* 2004, 28:1026-1032
8. **Franchi A, Gallo O, Santucci M:** Clinical relevance of the histological classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinomas. *Hum Pathol* 1999, 30:1140-1145
9. **Kleinsasser O, Schroeder HG:** Adenocarcinomas of the inner nose after exposure to wood dust. Morphological findings and relationships between histopathology and clinical behavior in 79 cases. *Arch Otorhinolaryngol* 1988, 245:1-15
10. **Barnes L:** Intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg Pathol* 1986, 10:192-202
11. **Franchi A, Massi D, Palomba A, Biancalani M, Santucci M:** CDX-2, cytokeratin 7 and cytokeratin 20 immunohistochemical expression in the differential diagnosis of primary adenocarcinomas of the sinonasal tract. *Virchows Arch* 2004, 445:63-67
12. **Resto VA, Krane JE, Faquin WC, Lin DT:** Immunohistochemical distinction of intestinal-type sinonasal adenocarcinoma from metastatic adenocarcinoma of intestinal origin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006, 115:59-64
13. **Franchi A, Palomba A, Massi D, Biancalani M, Sardi I, Gallo O, Santucci M:** Low-grade salivary type tubulo-papillary adenocarcinoma of the sinonasal tract. *Histopathology* 2006, 48:881-884
14. **Neto AG, Pineda-Daboïn K, Luna MA:** Sinonasal tract seromucous adenocarcinomas: a report of 12 cases. *Ann Diagn Pathol* 2003, 7:154-159
15. **Skalova A, Cardesa A, Leivo I, Pfaltz M, Ryska A, Simpson R, Michal M:** Sinonasal tubulopapillary low-grade adenocarcinoma. Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural features of poorly recognised entity. *Virchows Arch* 2003, 443:152-158
16. **Luna MA:** Sinonasal tubulopapillary low-grade adenocarcinoma: a specific diagnosis or just another seromucous adenocarcinoma? *Adv Anat Pathol* 2005, 12:109-115