

LIPOSARKOM (5 vakada ultrastrüktürel inceleme)

Uzm. Dr. Naciye ARDA (*), Prof. Dr. Misten DEMİRYONT (**), Kimya Yük. Müh. Süheda ERTOSUN (*)

ÖZET: Çalışmamızda ultrastrüktürel olarak incelenen 3 miksoid, 1 pleomorfik ve 1 dediferansiye liposarkomda, ilkel mezenkimal hücrelerden, değişik farklılaşım aşamasındaki lipoblastlara kadar değişen hücreler görüldü. Miksoid liposarkom vakalarında lipoblastların kapiller damar yapıları, perisit-perivasküler hücreler ile yakın komşuluğu dikkatimizi çekti. Bunların ayırtıcı tanıda önemi vurgulandı. Tümörün mezenkimal kök hücreden farklılaşım ile geliştiği görüşü desteklendi.

ANAHTAR KELİMELE: Liposarkom, Ultrastrüktür.

SUMMARY: In this paper we studied 3 myxoid, 1 pleomorphic and 1 dedifferentiated liposarcoma ultrastructurally. Three cell types were observed "primitive" mesenchymal cells, intermediate cell types and lipoblasts at various stages of development. In myxoid liposarcomas we showed close relationship with the capillary vessels and with perisit-pericapillary cells. We discussed importance of this in differential diagnosis. And we suggested that liposarcomas may be derived from the mesenchymal stem cells.

KEY WORDS: Liposarcoma, ultrastructure.

GİRİŞ

Liposarkomların ultrastrüktürel çalışmalarının çoğu tek vaka yayınlarıdır (4,5,7). Vaka serileri ile yapılmış daha az sayıda yayın vardır (1,6,9,10,12,14). Elektron mikroskopik özelliklerine göre liposarkomlar;

Miksoid liposarkom

Miksoid liposarkomlarda görülen hücre tipleri, az diferansiye mezenkimal hücreler, perisitler ve proliferen perivasküler hücrelerden, erken, orta dönem, geç lipoblastik farklılaşım gösteren, esmer yağ hücreleri tipi lipoblastları da içeren hücrelere kadar geniş bir spektrum gösterir (3,10,11).

Az diferansiye mezenkimal hücrelerde 8-11 mm çaplı yuvarlak, oval veya düzensiz şekilli nükleus, ince dağılık kromatin yapısı ve seyrek nükleolus görülür. Bu hücrelerde nüve sitoplazma oranı büyüktür, çoğunda sitoplazma ince

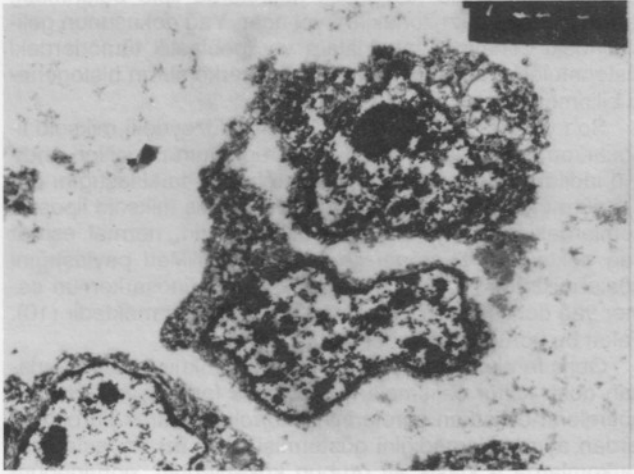
bir bant halinde görülür. Sitoplazmada serbest ribozomlar ve poliribozomlar, seyrek olarak birkaç mitokondrium ve tek beta glikojen partikülleri, nadiren glikojen rozetleri ve kaba endoplazmik retikulum bulunur. Hücre membranı ince granüler madde ile örtülü olup kesikli ve düzensiz eksternal lamina görülebilir (10).

Aynı zamanda hücre farklılaşmasının daha ileri aşamalarında mezenkimal hücre toplulukları da izlenebilir. Bu hücreler 10-20 mm çapında olup daha az diferansiye olanlardan daha büyüktür. Nüve daha çentiklidir, belirgin nükleolus ve heterokromatin yapısı görülür. Sitoplazmada Golgi cisimcikleri intermediate filament demetleri, mitokondri, sınırlı sayıda beta glikojen partikülleri ve glikojen rozetleri görülür. Poliribozomlar, lizozomlar ve kaba endoplazmik retikulum (RER) vardır. Plazma membranını yoğun granüler bir tabaka kaplar ve nadir mikropinositotik veziküller bulunur (3,10).

Miksoid ve yuvarlak hücreli liposarkomlarda görülen ağsı damar yapısı, endotel hücreleri, bazal lamina ve bunun dışında yer alan perisitlerden yapıldır. Bu değişik hücreler arasında selim görümlü histiositler, mast hücreleri nötrofiller ve lenfositler bulunur (3,4).

* Vakıf Guraba Hastanesi Patoloji Kliniği

** İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji ABD



Resim 1. Miksoid liposarkom, sitoplazma sınırları düzensiz, intrasitoplazmik lipid vakuoller ve mikrofilamentler görülen lipoblastlar. Pat. prot no: 713 2/85, E.M.no: 1111 x 3250.

Yuvarlak Hücreli Liposarkom

İki hücre tipi görülür. Daha sık rastlanan hücre tipi düzensiz şekillidir. Belirgin sitoplazmik matriks görülür. Sitoplazmada çok sayıda yuvarlak, oval veya uzamış mitokondrium, bazıları dilate RER, çok sayıda Golgi cisimcikleri görülür. 1-4 arası değişen sayıda lipid damlacığı sitoplazmada dağınık olarak bulunur. Fokal, küçük odaklar halinde glikojen birikimi görülür. Az sayıda intermediate filamentler ve poliribozomlar saptanabilir. Mikropinositoz yoktur. Nüve sınırları düzensizdir. Diffüz heterokromatin birikimleri ve az sayıda nukleol görülebilir. Bu hücreler yoğun kollagen matriks içinde birbirlerine çok yakın olarak izlenirler (9,12).

Görülen ikinci hücre tipi erken veya erken-orta dönem lipoblastlara benzer. Küçük gruplar veya kısa zincirler oluşur. Hücreler birbirlerine çok yakındır. Yuvarlak veya düzensiz nükleus, dağınık heterokromatin, nadiren diffüz ökromatin görülür. Sitoplazmada nadir lipid damlacıkları ve çok az glikojen birikimi saptanır. Mikropinositoz görülmez (9,12).

Işık mikroskobu ile yuvarlak hücreli liposarkomda miksoid liposarkoma göre daha belirsiz vasküler çatı görülmesine karşın elektron mikroskobu ile sık damar yapılarına rastlanır. Perisitler ve perikapiller uzantılı hücreler görülen kapiller yapılar erken lipoblastlar ile benzerlik gösterir (9,12).

İyi diferansiye liposarkomlarda farklı büyüklük ve görünümde 3 hücre tipi görülür.

Diferansiyasyonunu tamamlamış lipositler, klasik taşlı yüzük görünümünde büyük hücrelerdir. Lipomlardaki matür yağ hücrelerinden ayrılmazlar. İnce bir çizgi halindeki sitoplazmada az sayıda mitokondrium, düz endoplazmik retikulum ve poliribozomlar bulunur. Plazma membranı boyunca çok sayıda mikropinositotik veziküller ve yağ hücrelerini çevreleyen eksternal lamina vardır (6,9,12).

Matür lipositlerin arasında orta dönem ve geç farklılaşma aşamasında, bir kısmı yuvarlak veya düzensiz şekilli, yağ damlacıkları ile dolu, esmer yağ dokusunu andıran lipoblastlar da görülebilir (6,12,13). Bu hücrelerle birlikte görülen atipik fibroblastlar, uzamış, oval veya düzensiz şekilli hücrelerdir.

Nadiren ince sitoplazmik uzantılar görülebilir. Nükleus düzensiz şekillidir. Nükleus membranı boyunca heterokromatin birikimleri saptanır. Eksantrik yerleşimli iyi gelişmiş nukleolus bulunur.

Sitoplazmada değişik oranlarda lipid damlacıkları, Golgi cisimleri, lizozomlar, yuvarlak veya oval' görünümlü mitokondrium, RER görülür. Eksternal lamina fokal alanlar halinde bulunur (9,12,13).

Pleomorfik liposarkom

Elektron mikroskobu ile pleomorfik liposarkomlardaki lipoblastların en belirgin özelliği invaginasyonlar ve çentikler görülen düzensiz nükleer katlanma ve büyük nükleer psödoinklüzyonlardır (12). Acayip nüveli dev hücreler ve multinükleer hücreler sıktır. Seyrek olarak küçük nükleuslu hücreler bulunur. Nükleusların kromatin dağılımı diffüzen, kenarda ince bir bant halinde konsantre heterokromatine veya düzensiz kromatin yoğunlaşmalarına kadar farklılıklar gösterir. Az sayıda nukleolus görülür. Nukleoluslarda düzensiz, büyük, iyi gelişmiş nükleolemma saptanır (9,12). Acayip lipoblastların plazmalemmaları düzensiz sınırlıdır. Sitoplazmada çok sayıda dilate endoplazmik retikulum, değişik boyutlarda lipid damlacıkları, mitokondrium, lizozomlar görülür. Bazı hücrelerin sitoplazmalarında yoğun poliribozomlar ve az sayıda lipid damlacığı izlenir. Bir kısım hücrede ise sadece dilate endoplazmik retikulum, mitokondrium ve poliribozomlar vardır. Lipid görülmez (9,12).

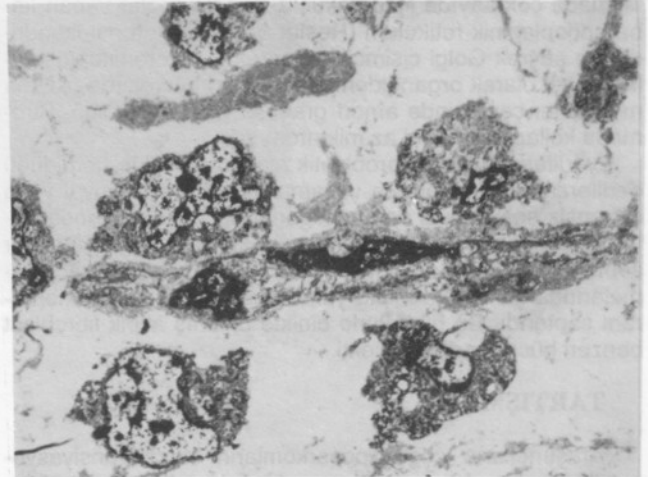
Bu ileri derecede pleomorfik hücrelerin yanında saçılmış halde, az sayıda erken, orta dönem veya geç lipoblastlar ve selim reaktif histiositler ve fibroblastlar bulunur (6,9,12).

MATERYAL VE METOD

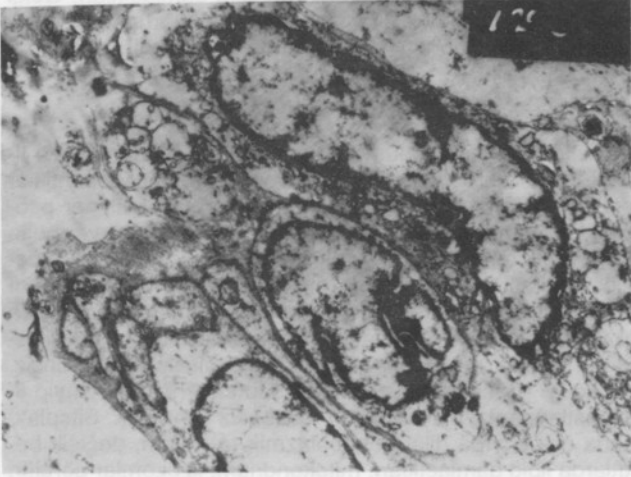
5 vaka ultrastrüktürel olarak incelendi. Bunun için 1 mm'lik örnek, tamponlanmış formalinde fikse edildi. Veronal asetat tampon çözeltisinde yıkandı. 51'lik osmium tetraoksit ile post fiksasyon yapıldı. Aseton çözeltileri ile dehidrate edildi. Vestopalde bloklandı. LKB ultramikrotomunda 1 mikron kalınlığında kesitler hazırlanarak metilen mavisi ile boyandı. İnce kesit bölgeleri seçildi. Bu bölgelerden 500-700 A kalınlıkta kesitler alınarak, uranil asetat kurşun sitratla kontrast yapılarak elektron mikroskopunda incelendi.

BULGULAR

Elektron mikroskopik olarak üçü miksoid tip (Prot. no. 713 27/85, 10268/86, 10964/88), biri miksoid alanlar içeren



Resim 2: Miksoid liposarkom, lipoblastların damarlarla yakın komşuluğu. Pat. prot no: 713 2/85, E.M. no 1111 x 3250.



Resim 3: Pleomorfik liposarkom, hücreden zengin görünüm, çok sayıda fibroblast benzeri hücre, kaba endoplazmik retikulum yapıları. Pat. prot no: 9646/77, E.M. no: 189 x 6600.

pleomorfik tip (Prot. no. 9649/77), biri de dediferansiye tip (Prot. no. 114 43/81) olmak üzere 5 vaka inceledik.

Miksoid liposarkom vakalarımızın elektron mikroskopik incelenmesinde, tümörü sitoplazması uzantılı, sitoplazmik konturları oldukça düzensiz, organel yönünden kısmen fakir, kaba endoplazmik retikulum, az sayıda mitokondri ve ribozomlar içeren tek ya da iki nükleuslu, nükleolusu belirgin, kromatini genelde kenarda yoğunlaşan hücrelerden oluştuğu görüldü. Hücre sitoplazmalarında lipid vakuoller ve intrasitoplazmik mikrofamentler saptandı (Resim 1). Lipoblastların genellikle kapiller damarlar ile yakın ilişkili olduğu izlendi (Resim 2). Stromada kollagen az miktardaydı, granüler intersellüler matriks görülüyordu. Sitoplazma membranı dışında granüllü madde yoğunlaşması vardı. Endotel ve perisitler izlenen damarlar mevcuttu.

Pleomorfik liposarkom vakamızın elektron mikroskopik incelenmesinde, tümörün hücreden zengin görünümde olduğu saptandı. Bir veya birden çok çekirdekli hücrelerde, nüvelerde çentikli görünüm ve nüve membranında yoğunlaşan kromatin birikimi dikkati çekti. Bazı hücrelerde nükleolus saptandı. Düzensiz sitoplazmik çıkıntılar görülen sitoplazmada çok sayıda lipid vakuölü, anastomozlar yapan kaba endoplazmik retikulum (Resim 3), az sayıda mitokondrium ve seyrek Golgi cisimcikleri görüldü. Hücre sitoplazmaları genel olarak organelden fakirdi. Bazı hücrelerde plazma membranı çevresinde amorf granüler birikim görüldü. Stromada kollagen birikimi az miktardaydı.

İyi diferansiye ve fibroblastik alanların birlikte görüldüğü dediferansiye liposarkom vakamızda ise uzamış oval veya düzensiz şekilli, oval veya poligon nüveli, bazılarında heterokromatin görülen, bazılarının nükleölü belirgin hücreler saptandı. Nüve sitoplazma oranı büyüktü. Hücre sitoplazmalarında çok sayıda lipid vakuölü ve kesikli hücre membranı saptandı. Bu hücrelerle birlikte uzamış atipik fibroblast benzeri hücreler dikkati çekti.

TARTIŞMA

Araştırmacıların çoğu liposarkomların sitodiferansiyasyonunda geniş bir spektrum olduğunu belirtmektedirler (1,6,8,11,13). Fakat terminoloji ve histogenez konusunda henüz bir standardizasyon kurulamamıştır (12). Liposarkom

tanısının temelinde neoplastik hücrelerde lipid bulunması, tanı yönünden bazı zorluklara yol açar. Yağ dokusunun gelişimindeki deneysel çalışmalara ve lipoblastik tümörlerdeki histopatolojik çalışmalara karşın, liposarkomların histogenezini bilinememektedir (11,12).

Son yıllarda yapılan ultrastrüktürel düzeydeki miksoid liposarkom yayınları, çeşitli hücre gruplarının perisitleri andıran indiferansiye perivasküler hücrelerden farklılaştığını düşündürmektedir (1,13). Diğer çalışmalar ise miksoid liposarkomlardaki daha iyi diferansiye hücrelerin, normal esmer yağ dokusu ve libernom ile benzer özellikleri paylaştığını göstermişlerdir (7,10). Bu veriler miksoid liposarkomun esmer yağ dokusundan köken aldığını düşündürmektedir (10). Fakat bu görüş taraftar bulmamıştır (12).

Genç farelerin epididim çevresi yağ dokusundan hazırlanan doku kültür çalışmaları, lipoblastik farklılaşım gösteren hücrelerin en erken evrelerinin, morfolojik olarak fibroblastlardan, ayırdedilemediğini göstermiştir (2). Bu nedenle liposarkomlarda 4 klasik alt grubun kökenlerinin, görüldüğünden daha heterojen olduğu düşünülmüştür (12).

İyi diferansiye liposarkomlarda lipoblastlar, fibroblast benzeri lipoblastlarla yakın benzerlik göstermektedir (2,6,8). Biz de elektron mikroskopik olarak incelediğimiz iyi diferansiye ve fibroblastik alanlar gösteren dediferansiye liposarkom vakamızda, atipik fibroblasta benzer hücreler ve büyük nüveli, intrasitoplazmik çok sayıda lipid vakuölü içeren lipoblastlar gördük.

Miksoid ve yuvarlak hücreli liposarkomlarda aynı tür lipoblast öncüsü hücrelerin bulunması ve diğer hücre tipleri arasındaki ince yapısal benzerlikler, bu iki hücre tipinin histogenetik olarak komşu olduğunu düşündürmektedir. Miksoid ve yuvarlak hücreli liposarkomların her ikisi de, lipoblastik diferansiyasyon sırasında perisit-perivasküler hücre farklılaşmasını göstermektedir. Bu nedenle damarlardan uzak lipoblastlarda daha fazla lipid damlacığı bulunmaktadır (1,9,12). Bu benzerliklerden dolayı yuvarlak hücreli liposarkomun, miksoid liposarkomun daha az diferansiye formu olabileceği belirtilmektedir (9,12).

Pleomorfik liposarkomların ise histogenez tartışmalıdır. Anaplazi derecesine göre, hücreler arası herhangi bir korelasyon kurulamamakta ve stem hücre kökenli olduğu düşünülmektedir (12). Bu da pleomorfik liposarkomların agresif klinik gidişi ile uyumludur. Bu görüşler ışığında, sonuç olarak; İyi diferansiye liposarkomların, lipomlar gibi fibrolipoblastlardan köken aldığını (2,6,8,12).

Miksoid ve yuvarlak hücreli liposarkomların az diferansiye mezenkimal hücre ve/veya perisitler ve/veya perivasküler hücre kökenli olduğu (9,11,12).

Pleomorfik liposarkomların ise (spekülatif olarak) mezenkimal kök hücre kökenli olabileceği düşünülmektedir (12). Biz de çalışmalarımızda bu görüşü destekledik.

KAYNAKLAR

1. Battifora H, Nonez -Alonso C: Myoid liposarcoma. Study of 10 cases. Ultrastruct Pathol 1: 7 (1980).
2. Cinti S, Cigolini M, Bosell O et al: A morphologic al study of the adipocyte precursor. J Submicrosc Cytol 14: 243 (1984).
3. Enzinger FM, Weiss SW: Liposarcoma in: Enzinger FM, Weiss SW Soft Tissue Tumors 2nd ed. St. Louis, CV Mosby 346 (1988).
4. Feldman PS: A Comparative study including ultrastructure of intramuscular myxoma and myxoid liposarcoma Cancer 430: 511 (1979).
5. Flenker H: Case report myxoid liposarcoma. Light and Electron microscopic investigation. Virchows Arch Path Anat 371: 1 (1976).
6. Fu YS, Parker FG, Kaye GI et al: Ultrastructure of benign and malignant adipose tissue tumors. Pathol Ann: 67 (1980).
7. Gould VE, Wellington J, Gould NS: Electron microscopy of adipose tis-

- sue tumors; comparative features of hibernomas, myxoid and pleomorphic liposarcomas. *PathobiolAnnu* 9: 339 (1979).
8. Kindblom LG, Angervall L, Svendsen P: Liposarcoma. A clinicopathologic, radiographic and prognostic study. *Acta Pathol Microbiol Scand (Suppl)* 263: 3 (1975).
9. Kindblom L, Save-Sonderbergh J: The ultrastructure of liposarcoma. A study of 10 cases. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 87: 109 (1979).
10. Legace R, Jacob S, Sleemayer TA: Myxoid liposarcoma. An Electron microscopic study: Biological and Histogenetic Considerations. *Virchows Arch* 384: 9 (1979).
11. Ohjimi Y, Iwasaki H, Ishiguro M et al: Myxoid liposarcoma with t (11; 14) (q 12; p 10) possible usefulness of chromosome analysis in a poorly differentiated sarcoma. *Path Res Pract* 188: 736 (1992).
12. Rossouw DJ, Cinti S, Dickerson R: Liposarcoma. An Ultrastructural study of cases. *Am J Clin Pathol* 85: 649 (1986).
13. Suster S, Wong TY, Moran CA: Sarcoma with combined features of liposarcoma and leiomyosarcoma. Study of two cases of an unusual soft tissue tumor showing dual lineage differentiation. *Am J Surg Pathol* (9): 905 (1993).
14. Weiss SW, Warthol MJ: Ultrastructural distinctions between adult pleomorphic rhabdomyosarcomas, pleomorphic liposarcomas and pleomorphic malignant fibrous histiocytomas. *Hum Pathol*: 1025 (1984).