

DEĞİŞİK TİPTE MEME KARSİNOMLARINDA INTRASİTOPLAZMİK LUMEN

Altan IPLİKÇİ(*) ● İsmail PETORAK(**) ● Rıdvan İLHAN(*)

ÖZET: İntrasitoplazmik lumen (ISL) daha sıklıkla meme karsinom hücrelerinde gerek ışık gerekse elektron mikroskopik olarak gözlenen bir yapıdır. Normal meme dokusu ve meme selim tümörlerinde çok az miktarda görülen bu oluşumların önemi çok sayıda bulundukları zaman bir malignite kriteri olmaları ve metastatik bir tümörün meme kökenli olabileceğini göstermektedir.

GİRİŞ:

Intrasitoplazmik lumenin varlığı eskiden beri bilinmekte ancak bunların histopatolojik tanıdaki faydaları üzerinde yeni yeni durulmaktadır. Bu oluşumların meme tümörleri içerisinde invaziv lobüler karsinomlar ve skiröz karsinomlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (2,6). Bu oluşumların sadece meme karsinomlarında görülüp, meme dışı malign tümörlerde görülmediğini belirten araştırmaların (2) yanı sıra meme dışı malign tümörlerden bir böbrek karsinomunda, plevra mezotelyoma vakalarında intrasitoplazmik lumenin varlığı hakkında araştırmalar vardır (4,7). Ayrıca yine bu yapıların selim meme lezyonlarında görülmedikleri bildirilmesine karşın (8), bunların gerek normal meme dokusunda, gerekse memenin selim tümörlerinde görüldükleri de bildirilmektedir (1,2,6). Malign lenfomalarla karıştırılabilmesi açısından özellikle küçük hücreli invazif lobüler karsinomların lenf gangliyoni metastazlarında ve Hodgkin hastalığı ile karıştırılabilmesi açısından da medüller karsinomlarda ISL'in tesbit edilmesi ayırıcı tanıda yararlı olmaktadır (1). Gerek diferansiasyonu belirlenemeyen metastatik bir tümörde, gerekse vücut sıvılarının sitolojik incelenmesinde gözlenen tümör hücrelerinde intrasitoplazmik lumenin görülmesi primer tümörün daha çok bir meme tümörü olabileceği hakkında fikir yürütebilmemizi sağlamaktadır (3,5).

Bu görüşlerin ışığında elektron mikroskopik olarak incelemiş bulunduğumuz değişik meme tümörlerindeki intrasitoplazmik lumenleri retrospektif bir çalışma ile ışık mikroskopik olarak gözledik. Böylece meme karsinomlarındaki elektron mikroskopik gözlemlerimizin ISL yönünden önem kazandığını gördük.

MATERYEL-METOD

İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı biopsi materyeli içerisinde frozen-section esnasında belirlenen 16 adet 5'i selim ve 11'i malign meme lezyonu arasında 1 medüller, 2 invaziv duktal ve 1 ikili kombine tipte (tubuler+medüller) meme karsinom vakası ışık ve rutin işlemlerle elektron mikroskop için incelemeye alındı. Ayrıca meme akıntısında sitolojik yonden karsinom tanısı alan bir vaka çalışma kapsamına alındı.

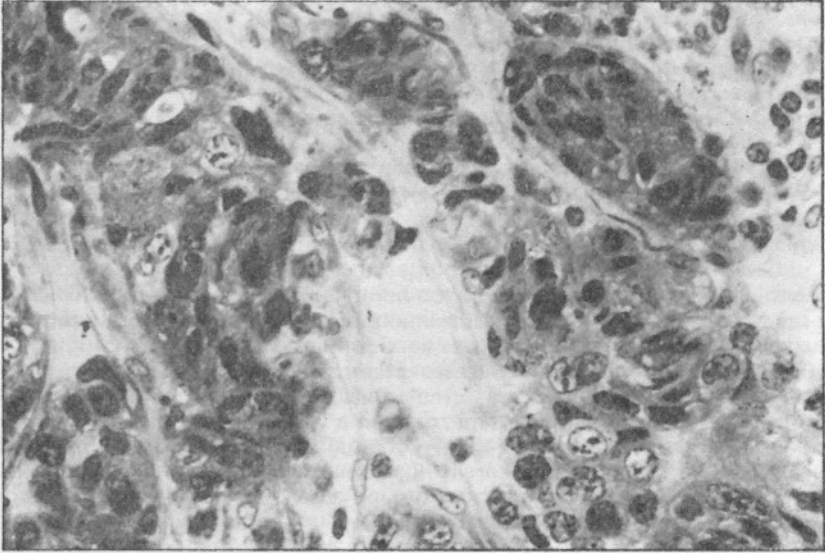
BULGULAR

Her dört vakada da ışık mikroskopik kesitlerde (Resim 1) elektron mikroskopta incelemek üzere hazırlanan ince kesitlerde (Resim 2) ve sitolojik olarak incelediğimiz vakada (Resim 3) ISL'in varlığını gözledik.

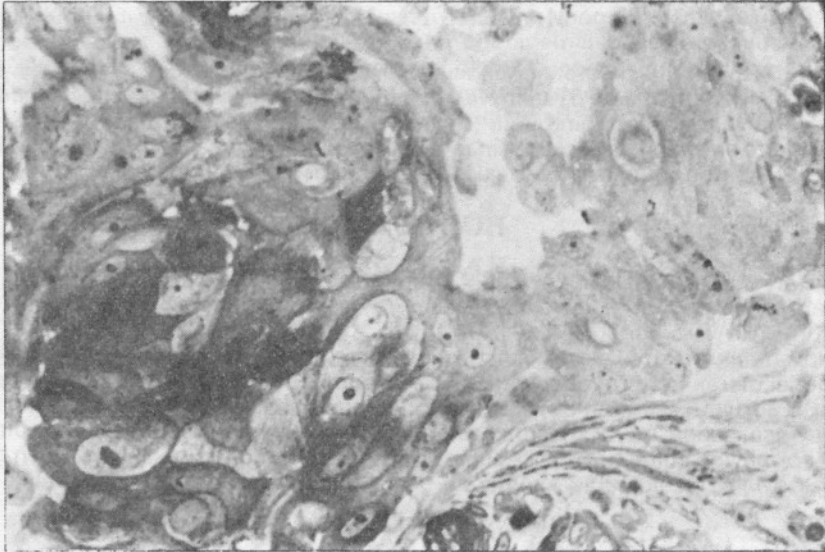
Elektron mikroskopik olarak ise yuvarlak biçimde, değişik büyüklükte vakuoller saplandı. Genel olarak her hücrede 1 tane ISL olmakla birlikte bazal hücrelerde birden fazla sayıda ISL görüldü. Bunların büyüklükleri farklı olup genellikle nükleusa göre küçük çaptaydılar. Ancak daha büyük hacimde olanlar da vardı. Yine gelişmekte olan bir ISL'de çeperde çok sayıda enine boyuna kesilmiş mikrovilliler mevcuttu (Resim 4). Lumen genişledikçe mikrovilliler azalmakta ve lümende ortada elektron yoğun bir materyel ile bunun

(*) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

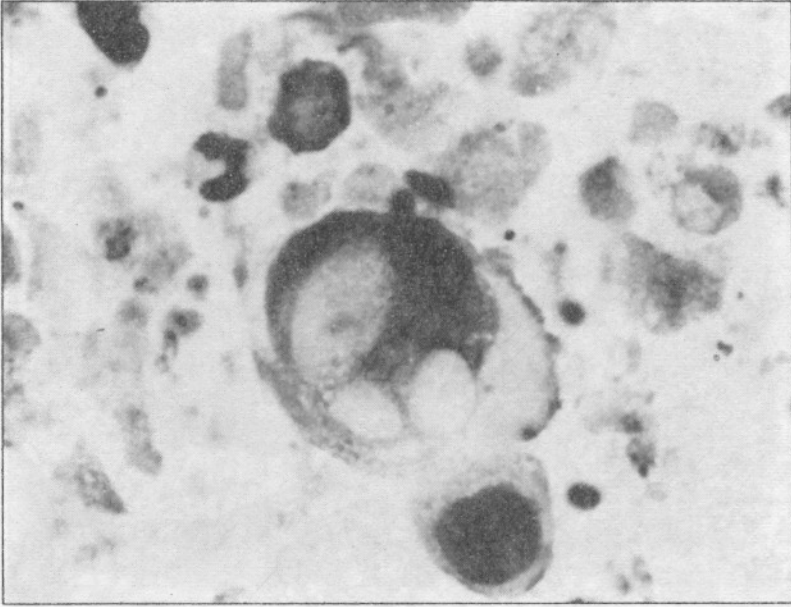
(**) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı - İstanbul.



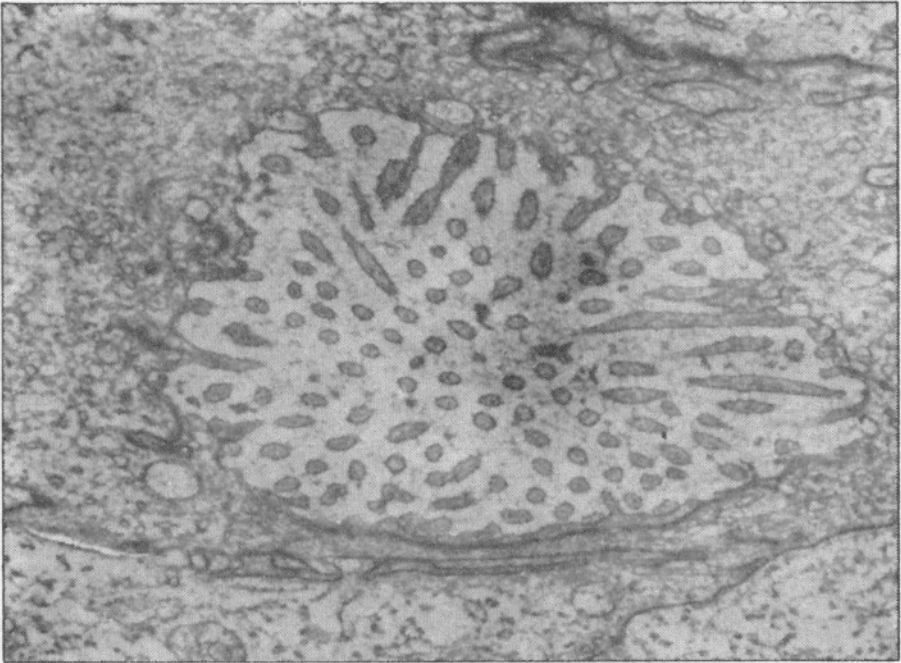
Resim 1: Bir meme karsinomu vakasında (ikili kombine tip= Tubuler+medüller) ışık mikroskobu ile ISL görülmekte (Biopsi Prot.No. 11101/77, Toluidin mavisi x 500)



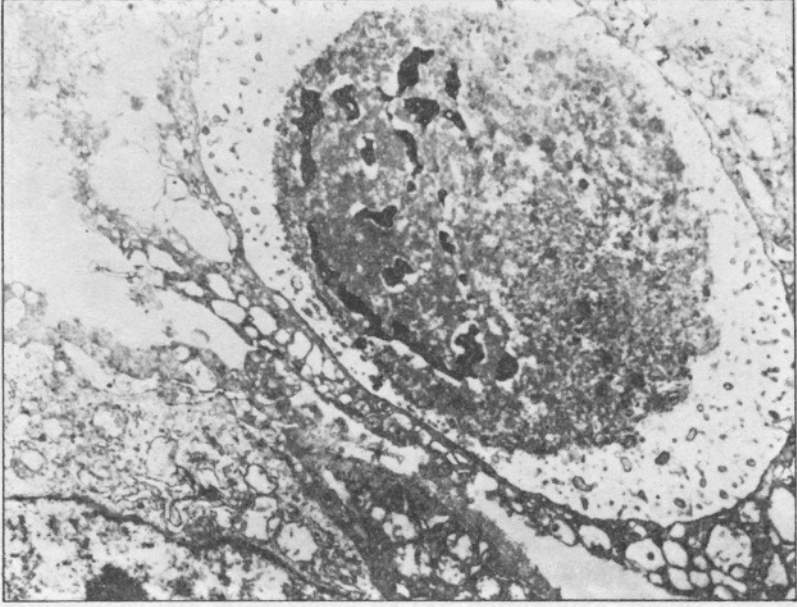
Resim 2: Bir medüller karsinom vakasında hücrelerin bazılarında ISL görülmekte (Biopsi Prot.No. 10920/77, Toluidin mavisi x 500).



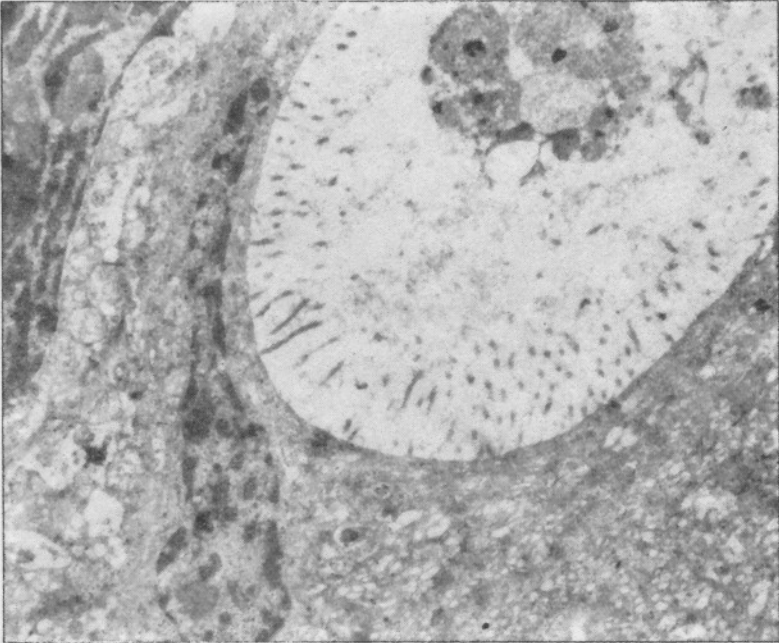
Resim 3: Bir meme karsinom vakasında sitolojik olarak ISL'ler görülmekte (Biopsi Prot.No. 8849/85, H+E x 1250).



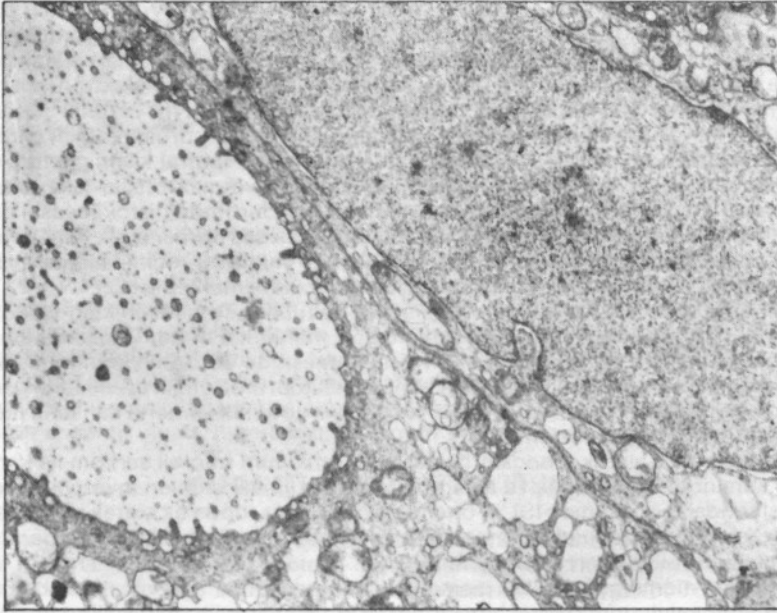
Resim 4: Başlangıç halindeki ISL'de mikrovilliler belirgin olarak görülmüyor. Sekret mevcut değil (Biopsi Prot.No.10920/77, E.M. x 15.000).



Resim 5: Ara dönemdeki bir ISL'de mikrovilliler azalmış olup ortada elektron yoğun kısım mevcut (Biopsi Prot.No. 3207/78, E.M. x 8.250).



Resim 6: ISL büyüdükçe mikrovillilerin ve elektron yoğun maddenin azaldığı görülmekte (Biopsi Prot.No. 11101/77, E.M. x 7.500).



Resim 7: Son dönemde ISL'de mikrovillilerin kaybolduğu elektron yoğun maddenin de kaybolmak üzere olduğu görülüyor. (Biopsi Prot.No. 1456/78, E.M. x 12.250).

çevresinde daha az yoğun bir matriksin olduğu göze çarpmakta idi (Resim 5). Lumen daha da büyüdükçe mikrovilliler daha da azalmakta (Resim 6) hatta kaybolmakta ve sekretin de kaybolmasıyla lumen boş olarak görülmekteydi (Resim 7). Tüm bu aşamalarda ISL'in cidarı kalın ve lektron yoğun bir bölge halinde görülmekteydi.

TARTIŞMA

Meme kaynaklı metastatik tümör vakalarının çoğunda diğer incelemelere gerek kalmadan tanı ışık mikroskopik olarak konulabilmektedir. Ancak özellikle invaziv lobüler karsinomların metastazları, Hodgkin hastalığı yada retikulum hücreli sarkom vakaları ile karıştırılabilen medüller karsinom vakaları yada primer meme lenfomalarında (1,2) tümör hücrelerinde objektif bazı özelliklerin aranması gerekmektedir. Bunlardan birisi de ISL'in varlığıdır. Kaynaklarda belirtildiği şekilde (1,2,6,8) benzer özelliklerini bizim de saptadığımız intrasitoplazmik lumenlerde ışık mikroskopik olarak en önemli tanı özelliği bunların kalın duvarlarının görülebilmesidir. Bu kalın duvar yapısı muhtemelen mikrovillilerin bu kısımda agregasyonu ve sitoplazmanın periluminal olarak yoğunlaşmasından dolayı ortaya çıkmaktadır. Bu karakteristik kalın duvar en iyi nükleustan küçük olan ISL'lerde görülmektedir. Daha büyük vakuollerde bu özellik yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir. Çünkü, herhangi başka bir tipteki büyük vakuollerde, vakuol duvarına hücre membranının da eklenmesi ile kalın bir duvar oluşabilmektedir (2).

Değişik kökenli müsin yapan adenokarsinomlarda görülen müsin vakuolleri ile ISL karıştırılabilmektedir. ISL, PAS (+), diastaza rezistans, müsikarmen ile boyanmayan eozinofilik proteinomatöz bir madde içermektedir. Bu muhtemelen elektron mikroskopik olarak görülen elektron yoğun kısma uygunluk göstermektedir. Halbuki müsin vakuolleri ISL'e göre ve çoğu kez de nükleusa göre daha büyük, ince duvarlı ve müsikarmenle kuvvetle (+) boyanan amorf bir materyel ile doludur (2).

Görüldüğü göre Battifora (2) ISL ile müsin vakuollerini ayrı ayrı oluşumlar olarak ele almaktadır. Oysa Spriggs ve Jerome (5), periton ve plevra sıvılarında gördükleri meme karsinom hücrelerindeki vakuollerini bull's-eye (boğa gözü) inklüzyonları olarak adlandırmakta ve bunlarda ortada müsinöz bir materyelin olduğunu ve elektron mikroskopik olarakta mikrovilliler ihtiva ettiklerini vurgulamaktadırlar. Yine aynı yazarlar (5) bu biçimdeki vakuollerin selim mezotel hücreleri ve makrofajlarda da görülebildiğini bildirmektedirler. Meme karsinomlarındaki hücrelerde bu vakuollerde santral kısım giemza, eozin ve PAS ile kuvvetle (+) boyandığı halde, mezotel hücreleri ve makrofajlardaki vakuoller bu histokimyasal boya reaksiyonlarını vermemektedir. Bu durumda histokimyasal olarak da malignite belirtileri ortaya konulabilmektedir. Ancak, burada primer odak yönünden spesifik bir lokalizasyon belirtilememektedir. Çünkü, bu tür vakuoller meme karsinomları kadar gastrointestinal sistem karsinomlarında da ortaya çıkabilmektedir (5).

Görüldüğü gibi, ISL'lerin diğer sitoplazmik vakuoller ile benzerlikleri ve dolayısıyla karışılma ihtimalleri mevcuttur. Bu nedenle bir meme karsinom vakasında bu şekilde görülen bir oluşumun bir ISL olduğunun belirlenmesinde şu özelliklerin mutlaka ortaya konulması gerekmektedir: 1- Bir ISL için bahsedilen tüm morfolojik özelliklerin görülmesi, 2- Bunların çok sayıda olması ve 3- Diğer morfolojik ve klinik verilerin kanserin muhtemelen memede olduğunu desteklemesi (2).

İşçi mikroskopik olarak Hodgkin hastalığı ve retikulum hücreli sarkom ile karışabilen medüller karsinom vakalarında ve malign lenfomalar ile karışabilen invaziv lobüler karsinom vakalarında ayrıca tanıda ISL'in önemi vardır. Ayrıca, buna ek olarak sadece epitelyal tümör hücrelerinde gözlenen desmosomlar ve sitoplazmik filamentlerin de görülmesi bu ayırıcı tanıyı kuvvetlendiren ek bulgulardır (1).

ISL normal meme glandından meme karsinomuna kadar tüm vakalarda bulunmakta, ancak bunların sayıları farklılıklar göstermektedir (6). Sitolojik olarak skiröz karsinomlar ile fibroadenom ve fibroz displazi arasında karışıklıklar olabilmektedir. Skiröz karsinomlarda ISL sayısı fazla olduğundan bu lezyonların ayırıcı tanısında da ISL yol gösterici olabilmektedir (6).

Sonuç olarak ISL'in meme karsinomu için patognomonik olduğu söylenemez. Ancak, bunların çok miktarda görüldüğü bir metastatik tümör vakasında primer odağın meme olduğunun belirlenmesinde, selim ve malign meme lezyonlarının ayırımında, meme tümörleri ile karışabilen nonepitelyal bir tümörün ayırımının yapılmasında ve vücut sıvılarında meme tümör hücreleri ile bunlara benzerlik gösteren normal vücut hücrelerinin ayırımında çok önemli ve faydalı bir bulgu olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca, elektron mikroskopik olarak ISL diye adlandırılan bu oluşumların bir sekret vakuolü olmayıp, sekret vakuollerinden ayrı bir yapı olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR:

- 1- Ahmed, A.: Atlas of the ultrastructure of human breast diseases. Churchill Livingstone Edinburgh London and New York (1978).
- 2- Battifora, H.: Intracytoplasmic Lumina in Breast Carcinoma. Arch Pathol 99: 614 (1975).
- 3- Hood, CL, Font, RL., Zimmermann, LE.: Metastatic mammary carcinoma in the eyelid with histiocytoid appearance. Cancer 31: 793 (1973).
- 4- Pratt, HR., Spicer, SS, Upshur, JK., Greene, W.B.: Carcinoma of the kidney in a 15 year-old boy: Unusual histologic features with formation of microvilli. Cancer 31: 719 (1973).
- 5- Spriggs, AL, Jerro, DW.: Intracellular mucous inclusions. J.Clin. Pathol 28: 929 (1975).
- 6- Tsuchiya, S.: Intracytoplasmic lumina of human breast cancer. Acta Pathol Jpn 31 (1): 45 (1981).
- 7- Wang, N.: Electron microscopy in the diagnosis of pleural mesotheliomas. Cancer 31: 1046 (1973).
- 8- Wellings, S.R., Roberts, P.: Electron microscopy of sclerosis adenosis and infiltrating duct carcinoma of the human mammary gland. J. Nat Cancer Ins 30: 269 (1963).