

NORMALDE VE BENİGN HASTALIKLARDA SİNİRLERİN EPİTELYAL İNVAZYONLARI

Yrd. Doç. Dr. HAVVANUR TURGUTALP (*) • Prof. Dr. YAVUZ ÖZORAN (*)

Prof. Dr. Afet S. ÖZORAN (**)

ÖZET: Perinöral invazyonlar, yıllardan beri invaziv karsinomların tanısında ışık mikroskobu seviyesinde, rutin boya yöntemleriyle tanınabilen önemli bir özellik olarak kullanılmaktadır. Ancak normalde ve bazı benign hastalıklarda perinöral epitelyal inklüzyonlar görülmektedir. Bu nedenle perinöral epitelyal inklüzyonların varlığını karsinom invazyonu olarak değerlendirmeden önce bu epitelyal ve/veya glandüler yapıların atipi özellikleri yönünden de değerlendirilmesi gerekmektedir.

SUMMARY: As it is known perineural invasion are important significances at light microscopy. Further more perineural epithelial inclusions are also the place in normal conditions and various benign diseases. For differential diagnosis; from carcinomatous invasion those kinds of lesions should be check by searching atypical of adenomatous and/or epithelial cells.

GİRİŞ

Perinöral invazyon perinörium içinde epitelyal hücrelerin bulunmasıdır ve malignensinin işareti olarak görülür. Özellikle histolojik derecesi düşük ve iğne biyopsisi gibi materyal sınırlı ise malignensinin tanısında karar verdirici bir faktör olur (1).

Perinöral invazyonun ilk tanımı 1905'de Ernst tarafından bir kondrosarkom olgusunda yapılmıştır ve o tarihten beri malignensi kriteri olarak kullanılmaktadır (1,21). 1956'da Ackerman bir meme biyopsi örneğinde karsinomun diğer bulguları olmaksızın sinir içinde meme duktusu tanımlamıştır ve primer malign lezyon yokluğunda karsinom göstergesi olmayacağını önermiştir (24). Daha sonra aşağıda örneklediği gibi özellikle bazı organ ve benign hastalıklarda tek olgu raporları ve seri çalışmalar halinde incelenmiş ve dikkat edilmesi gereken bir konu olarak üzerinde durulmuştur.

Meme

Perinöral invazyon konusunda meme bugüne kadar üzerinde retrospektif ve prospektif olarak en çok çalışılan organlardan biridir. Memede benign sinir invazyonu ilk defa 1956 yılında Ackerman tarafından rapor edilmiştir. 1967 yılında ise karsinom işareti olmayan sklerozan adenozisli 1000 olguda gland ve duktus benzeri yapılarla sinirlerin invazyon oranı % 2 olarak bulunmuştur (24). Ancak sklerozan adenozis görülmek sıklığı ayrı merkezlerde tanı için kabul edilen kriterlere bağlı olarak farklı olabilir (7).

Bir çalışmada ise benign meme displazilerinin altı elemanı da araştırılmıştır. Nöral invazyon en çok sklerozan adenozis ile beraber bulunmuştur. Benign meme displazilerinin bütün tiplerinde oran % 1.3, sklerozan adenozisde ise oran % 3.8 olarak bulunmuştur. Seçilmemiş olgularda görülen % 1.3'lük oran nöral invazyonun nadir olmadığını göstermektedir (7).

Örneklerin çoğunda bir sinir fasikülü etkilenmiştir. Ancak beş sinir fasikülünün de bulunduğu görülmüştür. Perinöral sahadaki gland ve duktus benzeri yapıların epiteline çift tabakalı dizilim olmasına rağmen seyrek olarak tek tabakalı dizilim de görülmüştür (7).

(*) KTÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

(**) KTÜ Tıp Fakültesi Morfoloji Anabilim Dalı

Pankreas

Normal pankreasda görülebilen nöral epitelyal inklüzyonlar, pankreas hastalığı ve tümör bulgusu olmayan 304 otopsinin dördünde bulunmuştur (2).

Hem iyi diferansiye karsinomlar hem de atipik epitelyal hiperplaziye neden olabilen kronik pankreatitlerde perinöral invazyondan haberdar olmak ve malignensi kararı için sitolojik değişiklikleri göz önüne almak zorunludur. Bu konu özellikle küçük pankreas örneklerini yorumlamak zor olduğu için daha da önem kazanmaktadır (12).

Prostat

Prostat karsinomlarında perinöral invazyonun sabit bir özellik olduğu söylenmiştir (25). Perinöral invazyonun en erken bulgu olduğu ve olguların % 77'sinde bulunduğu bildirilmiştir. Hatta bazı araştırmacılar tarafından % 94 gibi yüksek bir oran verilmiştir (21). Malignensi olmayan 8 otopsinin (üç normal, beş hiperplastik) birinde perinöral glandlar bulunmuştur. Glandüler invazyon siniri tamamen sarmaz bir kısmını işgal eder, lumen içerir ve epitel hücreleri atipi özellikleri taşımaz. Epitel hücreleri iki sıralıdır. Yassı myoepitel benzeri hücreler ve üstte kolumnar epitel hücreleri görülmüştür. Prostatik karsinomda ise sadece bir sıra kolumnar veya kübik epitel vardır (1). Cramer ise radikal prostatektomi spesmeninde subkapsuler bölgede prostatik sinir içinde corpora amilacea kapsayan benign prostat glandı göstermiştir (3).

Tükrük Bezleri

Parotis bezinde mukoepidermoid karsinomlu bir olguda parotis sinirinde benign glandüler inklüzyonlar görülmüştür. Daha derin seviyelerde nöral yapının sınırlarının daha da kötü olduğu saptanmıştır (5).

Oral Dokular

Oral dokuların hem benign hem de malign lezyonlarında perinöral invazyon konusu, olaya kavitede bulunan Chievitz organının katılmasıyla daha da önem kazanmaktadır. 1885 yılında Chievitz tarafından embriyonal dönemde gelişip kaybolan rudimenter bir organ olarak düşünülmüştür. 1953 yılında ise Zenker tarafından yetişkinde yaşam boyunca bulunan bir yapı olarak tanımlanmış ve juksta-oral organ olarak isimlendirilmiştir (8). Chievitz organı epitelyal hücreler ve nörofibröz dokudan oluşan bir yapıdır (19). Genellikle epitelyal adalar sinir liflerinin merkezinde bulunurlar. Perinöral invazyonda sinir lifi merkezinde bulunursa da genellikle perinöral bölgededir (17). Daha sonra Chievitz organına benzeyen maksiller intraosseöz nöroepitelyal yapılar rapor edilmiştir (6,13). Bu nedenle oral dokular, çene kemikleri de dahil olmak üzere normalde benign ve malign hastalıklarda perinöral invazyon izlenimi veren veya perinöral invazyonu taklit edebilen bu yapıyı içermesi nedeniyle özellikle frozen kesitlerinde çok dikkat edilmesi gerekmektedir.

Vasitis Nodosa

Vasitis nodosa vazal obstrüksiyon sonucu, spermatozonanın lumen dışına çıkışı, histiositik spermatik granülomlar ve rejeneratif duktus proliferasyonu oluşudur. Meydana gelen rejeneratif duktus proliferasyonları özellikle prostat karsinomunu hatırlatan mikroglandüler adeno karsinomu taklit edebilir (9,14). Ayırıcı tanıda duktuslarda birkaç spermatozoa görülmesi kolaylık sağlayabilir. Bir çalışmada 9 vasitis nodosa olgusunun üçünde nöral invazyon saptanmıştır (9). Bu olgularda travmatik nörom özellikleri mevcut değildir.

Keratoakantoma

Keratoakantomun proliferatif fazında bazen perinöral invazyon görülebilir. İyi diferansiye epidermoid karsinomla ayırıcı tanısının yapılması gereken keratoakantom olgularında olaya perinöral invazyonun eklenmesi ayırıcı tanıyı daha da zorlaştırmaktadır.

Yapılan iki ayrı çalışmada onsekiz ve altı keratoakantom olgusunda perinöral invazyon rapor edilmiştir (15).

Endometriosis

Roth tarafından uterosakral ligamentde endometriozis ve perinöral bölgede endometrial glandlar rapor edilmiştir (23).

Hemangioma

Özellikle benign infantil hemanjiyoendotelomada gözlenmiştir ve damar sinir karışımı şeklinde ifade edilmiştir (22).

TARTIŞMA

Ebriyogenez sırasında normal innervasyonu sağlamak için sinirler vücudun bütün parankimal yapılarına yayılmalıdır. Bu sinir büyümesi embriyonik dokular tarafından sinir büyüme faktörü (SBF) salınımı ile uyarılır ve benzer maddeler çeşitli neoplazmlar tarafından meydana getirilir (5).

SBF 1954 yılında mouse sarkomu 180 ve 37'den izole edilen bir proteindir. Yılan zehiri ve erkek sıçanda submaksiller tükürük bezi SBF için etkin bir kaynaktır (18). Kobayda prostat zengin bir SBF kaynağıdır (11). İnsanda ise tiroid medüller karsinomunda önemli ölçüde SBF bulunmuştur. Normal tiroid ve diğer tiroid karsinomlarında böyle bir faktör saptanmamıştır (Bu nedenle tiroid medüller karsinomu için bir marker olabileceği ifade edilmiştir). İnsanda liposarkom gibi yumuşak doku sarkomlarında ve nöroblastomda ise tümör büyümesi ile SBF ilerleyici olarak artmıştır. İnsan SBF'nün dokulardaki dağılımı hakkında pek az bilgi vardır (4) ve son zamanlarda kullanılan yöntemler ile sistematik bir şekilde değerlendirilmemiştir (5).

Perinöral invazyon olayında ultrastrüktürel çalışmalar, perinöral invazyonunu kan damarları ya da perinöral lenfatikler yoluyla olmadığını (16), nöral-epitelyal dokularının birbirine etki etmesi ile olduğunu önemini belirtmiştir. Kanserde invaziv aktivite genellikle bu yakın ilişki için bir mekanizma olarak ele alınmıştır. Buna rağmen invaziv aktivite epitelyal komponenti neoplastik olmayan olgularda geçerli görülmemektedir. Sinirlerin perinöral invazyon patogenezinde hem benign epitelyal yapılarda hem de malign neoplazmlarda önemli aktif bir rol oynaması mümkündür (5).

Özellikle karsinomlu olgularda görülen neoplastik olmayan perinöral inklüzyonlar, sinir dokusunda aktif bir büyümenin sonucu olabileceği görüşünü destekleyebilir (5,17). Bu olgularda tutulmuş sinirinin yapısal bozukluğu ve genişlemesi sinirin tümör tarafından meydana getirilen bazı maddelere bağlı olarak proliferasyonla edilmiş olabileceği bulgusunu destekler (5). Sinirler, travmatik nöromda olduğu gibi önemli ölçüde proliferasyona muktedir (3). Sinir rejenerasyonu olayında da SBF'leriyle uyarmı olduğu saptanmıştır (5).

Kaynakların bir kısmında ise perinöral dokunun yapısı üzerinde durulmuş ve perinöral invazyon patogenezi bu şekilde açıklanmaya çalışılmıştır. Perinöral dokunun çevre dokuya göre daha az direnci nedeniyle bu azalmış dirençli yol boyunca tümör hücrelerinin varlığı açıklanmak istenmiştir (10). Özellikle memede stromanın sinir dokusundan daha dirençli olduğu görüşü yaygındır (10,24). Prostatik hiperplazi veya karsinom olgularında da sinirler boyunca glandüler epitelin varlığı, perinöral sahanın, çevre stromadan daha az dirençli olmasıyla açıklanmaya çalışılmıştır (1).

Perinöral inklüzyonların, memedeki belirgin proliferatif epitelyal lezyonlarda, özellikle sklerozan adenozisde görülmesi epitelin infiltratif yeteneği ile açıklanmaya çalışılmıştır. Memede özellikle sklerozan adenozisde displastik epitel komşu dokuların içine girmeye muktedir olabilir. Daha az belirgin displastik memede perinöral invazyonun yokluğu, epitelin gelişimsel nöral inklüzyon olasılığına karşıt olarak savunulmuştur (7).

Memede önceki cerrahi girişim, travma, gebelik ya da sentetik steroidlerin kullanımı gibi durumlar araştırılmış ve bu önemli etkilerin perinöral invazyonla ilişkisi olmadığı öne sürülmüştür. Sinir proliferasyonu (aberran rejenerasyon) sonucu olarak epitelyal eleman sinir birleşimleri ihtimali de nöral invazyonlu olgularda, sinir demetlerinde artmayı ve dizilimlerinde bir bozukluk olmayışı nedeniyle olası görülmüş. Sklerozan adenozisde meme lobüllerine komşu küçük sinir liflerinin ilk defa tutulduğu önerilmiştir (7).

Perinöral invazyonun normal pankreasde görülmesi epitelyal proliferasyon sonucu aberan gelişim kalıntısı veya bilinmeyen bazı olaylar tarafından oluşabilir ve tanıda yanıltıcı sonuçlara yol açabilir (2).

Boyun ve baş bölgesinde nadir olmayan schwannoma olgularında görülen glandüler yapılarda yine yanlışlıkla glandüler schwannoma görüntüsüne neden olabilirler (20). Bu glandüler yapıların çıkışı karanlıktır. Periferik sinir içine spinal kord santral kanal gelişim kalıntısı, schwann hücrelerinin metaplazik değişimi veya schwann hücreleri ile periferik sinir lifleri boyunca göç etmiş olabilen ayrı nöral krest ektodermal hücreleri olabileceği önerilmiştir. Gerçek glandüler perinöral inklüzyonda küçük çaplı sinirler tutulmakta ise de, malign veya malign potensi olan glandüler schwannoma olasılığı Bodian Boyası ile ekarte edilir (20).

SONUÇ

Sinir içinde epitelyal elementler ve glandüler yapılar malignensinin histolojik tanısı için yardımcıdır. Ama kesin bir kriter değildir (2).

Karsinom kriteri olarak kabul edilmesi için perinöral invazyondaki epitelyal ve glandüler yapılarda atipi kriterlerinin aranması gerekmektedir (7). Prostat karsinomu için sitolojik atipi, damarsal ve stromal invazyonlar çok daha güvenilir görünmektedir (1).

Özellikle memede olduğu gibi hyalinize bir lobülün sinir izlenimi vermesi durumuna, şüpheli periferik sinirde Bodian Boyası ile ayırıcı tanıya gidilebilir (5).

Perinöral invazyonda, glandüler yapılar-sinir karışımı oluşumun glandüler schwannoma ile ayırıcı tanısında yine Bodian Boyası kullanılabilir (Bodian Boyası aksonları gösterecektir) (1,5).

Oral dokuların hem malign hem benign hastalıklarında, perinöral invazyonları Chievitz organın bu bölgede bulunuşu ve histolojik olarak karışabilmesi nedeniyle özellikle frozen çalışmalarında çok dikkatli değerlendirmek gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Carstens P.H.B.: Perineural gland in normal and hyperplastic prostates. *J. Urol.* 123: 686-688 (1990).
2. Costa J.: Benign epithelial inclusions in pancreatic nerves. *Am. J. Clin. Pathol.* 67: 306-307 (1977).
3. Cramer S.F.: Benign glandular inclusion in prostatic nerve. *Am. J. Clin. Pathol.* 75: 854-855 (1981).
4. Cramer S.F., Brandshaw R.A., Baglan N.C. and Meyers J.A.: Nerve Growth factor in medullary carcinoma of the thyroid. *Hum. Pathol.* 10: 731-736 (1979).
5. Cramer S.F., Heggeness L.M.: Benign glandular inclusions in parotid nerve. *Am. J. Clin. Pathol.* 89: 220-222 (1988).
6. Danforth R.A., Baughman R.A.: Chievitz's organ: A potential pitfall in oral cancer diagnosis. *Oral Surg.* 231 (1979).
7. Davies J.D.: Neural invasion in benign mammary dysplasia. *J. Pathol.* 109: 225-231 (1973).
8. Eversole L.R., Leider A.S.: Maxillary intraosseous neuroepithelial structures resembling those seen in the organ of Chievitz. *Oral Surg.* 555-558 (1978).
9. Goldman R.L., Azzopadi J.G.: Benign neural invasion in vasitis nodosa. *Histopathology*, 6: 309-315 (1982).
10. Gould V.E., Rogers D.R., Sommers S.C.: Epithelial-nerve intermingling in benign breast lesions. *Arch. Pathol.* 99: 596-598. (1975).
11. Harper G.P., Barde Y.A., Burnstock G., et al.: Guinea pig prostate is a rich source of nerve growth factor. *Nature*. 279: 160-162 (1979).
12. Isaacson R., Weiland L.H., McIlrath D.C.: Biopsy of the pancreas. *Arch. Surg.* 109: 227-230 (1974).
13. Jensen J.L., Wuerker R.B., Correll R.W., Erickson J.O.: Epithelial islands associated with mandibular nerves. Report of the cases in the walls of mandibular cysts. *Oral Surg.* 226-230 (1979).

14. Kovi J., Agbata A.: Benign neural invasion in vasitis nodosa Jama 228: 1519 (1974).
15. Lapins N.A., Helwig E.B.: Perineural invasion by keratoacanthoma. Arch. Dermatol. 116: 791-793 (1980).
16. Larson D.L., et al.: Perineural Lymphatics: Myth or fact. Am. J. Surg. 112: 488-492 (1966).
17. Levi-Montalcini R.: The nerve factor 35 years later. Science, 237: 1154-1162 (1987).
18. Levi-Montalcini R., Angelletti P.U.: Nerve growth factor. Physiol. Reviews, 48: 534-569 (1968).
19. Lutman G.B.: Epithelial nests in intraoral sensory nerve endings simulate perineural invasion in patients with oral carcinoma. Am. J. Clin. Pathol. 61: 275-284 (1974).
20. Papanicolaou S.J., Evrsole L.R.: Glandular structures in neural sheath neoplasms. Oral Surg 69-72 (1982).
21. Rodin A.E., Larson D.L., Roberts D.K.: Nature of the perineural space invaded by prostatic carcinoma. Cancer, 20: 1772-1779 (1967).
22. Rosai J.: Ackermans's Surgical Pathology. Seventh Ed, Vol 2, The C.V. Mosby Comp. St Louis, Toronto, Washington D.C. p: 1581 (1989).
23. Roth L.M.: Endometriosis with perineural involvement. Am. J. Clin. Pathol. 59: 807-809 (1973).
24. Taylor H.B., Norris H.J.: Epithelial invasion of nerves in benign diseases of the breast. Cancer 20: 2245-2249 (1967).
25. Warren S., Harris P.N., Graves R.C.: Osseous metastasis of carcinoma of the prostate. Arch. Pathol. 22: 139-160 (1936).