

SİTOLOJİK OLARAK TANI KONULAN İYİ DİFERANSİYE PAPİLLER MEZOTELYOMA VAKASI

Doç. Dr. D.YILMAZBAYHAN (*), Dr. G.KERVANCIOĞLU (*), Uzm. Dr. B. BAVBEK (*), Uzm. Dr. Işın KILIÇASLAN (*)

ÖZET: Peritonun iyi diferansiye mezotelyoması nadir ve daha çok kadınlarda görülen bir tümördür. Peritonun diğer primer ve metastatik tümörlerinden ayırımı oldukça zordur. Bu çalışmada periton sıvısının sitolojik incelemesi ile tanı konulan bir vakayı sunmaktayız. Vakamız 46 yaşında kadın hasta olup, 6 yıl önce peritonitis karsinomatoza tanısı alarak kemoterapi görmüştü. Periton sıvısında kemoterapiye bağlı dejeneratif değişiklikler olmakla birlikte atipik mezotel hücreleri görüldü. Sıvıdan yapılan ultrastrüktürel inceleme ve uygulanan AgNOR yöntemi ile mezotelyal köken desteklendi. Daha sonra laparotomi ile alınan materyalin histopatolojik incelemesinde iyi diferansiye papiller tipte mezotelyoma saptandı. PAS, diastazlı PAS ve mükür ile epitelyal tipte mükür saptanmadı. Uygulanan CEA (-) sonuç verdi. Küçük alanlar halinde invazyon ve hücrelerde pleomorfizm saptandı. İyi diferansiye papiller mezotelyomanın özellikleri ve ayırıcı tanısı kaynak bulguları ışığında tartışıldı.

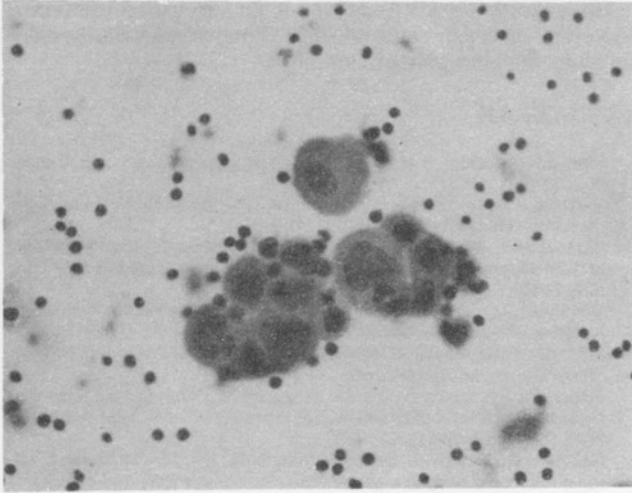
SUMMARY: Well differentiated papillary mesothelioma diagnosed by cytological examination. Well differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum may be very difficult. In this study, we presented a case (46 year old female), diagnosed by examination of the peritoneal fluid. The mesothelial origin of the lesion was proved by cytological and ultrastructural findings. The number and the distribution pattern of AgNOR dots resembled mesothelioma. Our diagnosis of "Atypical mesothelial cells" led to histopathological examination. It revealed the characteristic structure of a well differentiated papillary mesothelioma, but in small areas some pleomorphism and invasion was also observed. Epithelial origin could not be demonstrated by PAS, PAS after diastase treatment and mucicarmine staining methods. CEA was absent in tumoral tissue. These findings were evaluated and compared with those in the differential diagnosis is discussed.

GİRİŞ

İyi diferansiye papiller mezotelyoma daha çok kadınlarda ve peritonda görülen bir tümördür (5,8). Tümör testiste

tunica vaginalis (2,17), plevra (19) ve epikarddan da (15) çıkabilir. Prognozu çok değişkendir ve çok uzun süre benign davranabilir (8,11). Bu çalışmada sitolojik olarak tanı konulan ve daha sonra klinik, histokimyasal, immünohistokimyasal, ultrastrüktürel olarak ve AgNOR yöntemi ile incelenen bir vakayı sunmaktayız.

* İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

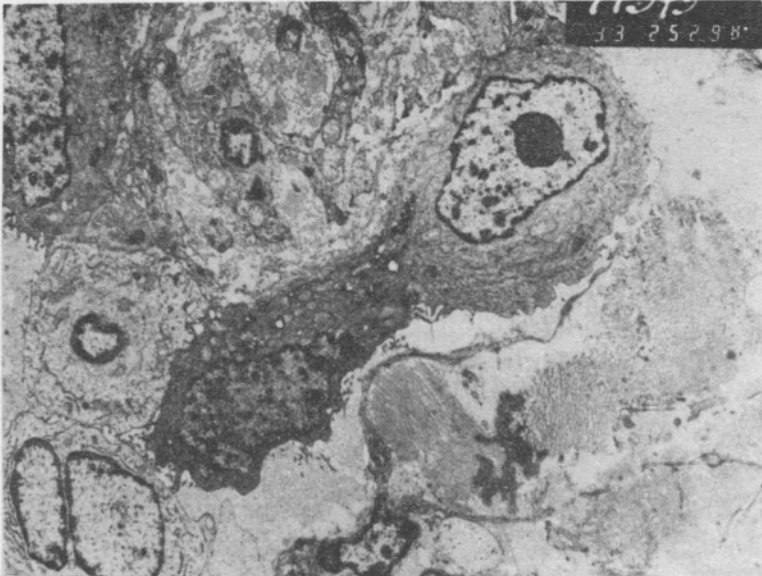


Resim 1: Batın sıvısının yaymasında görülen atipik mezotel hücreleri (PAP x 500).

VAKA

46 yaşında kadın hasta. 20.12.1990 tarihinde İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'ne karın şişliği ve nefes darlığı yakınmaları ile başvurmuş. Anamnezinde 1984 yılında karında şişlik ve ağrı yakınması ile bir merkezde incelendiğini belirtiyor. Burada yapılan laparatomide "peritonitis karsinomatoza" düşünülerek biyopsi alınmış ve "metastatik tümör" tanısı konulmuş. Hasta 18 kür kemoterapi görmüş. Daha sonra kısmen yakınmaları geçen hasta 6 yıl sonra aynı bulgularla fakültemiz cerrahi kliniğine başvurmuş.

Bilgisayarlı tomografi incelemesinde batın ve pelviste yaygın asit saptanmış. Akciğer grafisinde mediastende sağa itilme, sol hemitoraksta matite artışı, sol memede portakal kabuğu görünümü saptanmış. Mamografide solda belirgin olmak üzere her iki memede intradermal ve intraparakimial infiltrasyon dikkati çekmiş. Hastadan alınan plevra ve batın sıvıları incelenmek üzere Anabilim Dalımıza gönderildi.



Resim 2: Sıvının ultrastrüktürel incelemesinde perinukleer vakuoller ve intrasitoplazmik filamentler.

TABLO 1: BATIN SIVISINDA SAPTANAN TÜMÖR HÜCRELERİNİN AgNOR YÖNTEMİ İLE İNCELEME BULGULARI

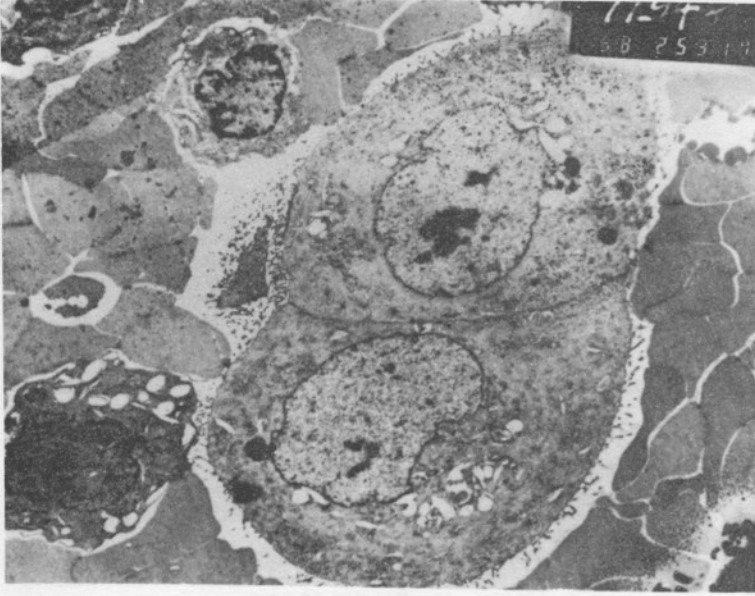
	A değeri	B değeri	C değeri	D değeri
Sayım yapılan nukleus sayısı	50	50	50	50
Ortalama	2.8	16.56	5.76	22.28
Standart sapma	1.71	9.56	5.46	10.51

- (A): Grup oluşturan AgNOR beneklerinin oluşturduğu nukleolusların sayısı
 (B): Nukleolus içinde bulunan AgNOR beneklerinin sayısı
 (C): Nukleolus dışında nukleoplasma içinde dağınık olarak bulunan AgNOR beneklerinin sayısı
 (D): Bir nukleus içinde bulunan tüm AgNOR'ların toplam sayısı.

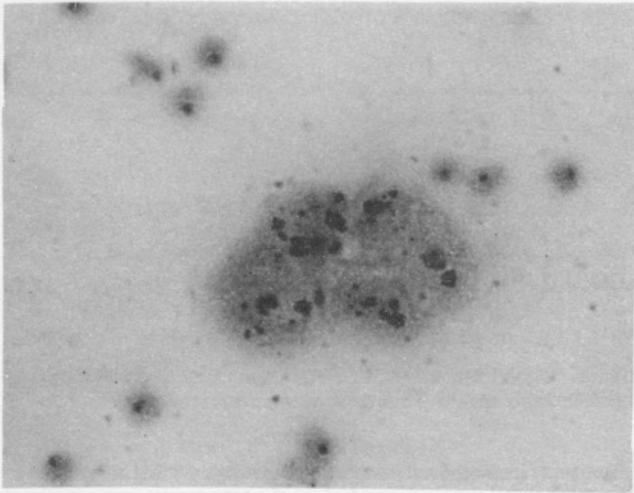
Sıvılar santrifüj edilerek, sediment yayıldı; % 96 etil alkolde fikse edildi; Papanicolaou boyası ile boyanarak incelendi. İncelenen sıvılarda (Prot. No 15712/90, 15983/90, 16712/90) hücreden zengin görünüm ve bu hücrelerin atipik mezotel hücreleri olduğu saptandı. Hücreler iri, düzensiz nukleoluslu, kaba kromatin yapısına sahip, bazıları çift nukleuslu, eozinofilik sitoplazmalı olup, tek tek dağıtılmakta ya da gruplar oluşturmakta idi (Resim 1). Yer yer hücrelerde vakuolizasyon ve sitoplazmik eozinofili artışı gibi dejeneratif değişiklikler saptandı. Bu bulgularla vaka "maligniteyi düşündürdüren atipik mezotel hücreleri" olarak değerlendirildi.

Sıvının bir kısmı ultrastrüktürel inceleme için takibe alındı (7). İncelemede; Merkezi yerleşimli yuvarlak nukleuslu, 1-3 arasında değişen sayıda iri yuvarlak elektron yoğun nukleoluslar içeren hücreler görüldü. Nukleer kromatin kaba granüler görünümde olup, intranukleer konsantrik lameller inklüzyon cisimleri içermekte idi. Sitoplazmada bir kısmı lipid damlaları olarak yorumlanan çok sayıda granüller, iyi gelişmiş granüler endoplazmik retikulum, lizozomlar, mitokondriler, golgi cisimleri, ayrıca özellikle perinukleer yerleşimli çok sayıda vakuoller görüldü. Sitoplazmada filamentler izlendi (Resim 2). Hücreler arası bağlantılar iyi gelişmiş olup, geniz desmosomlar, hücrelerin serbest yüzeylerinde ince, uzun, silindir şeklinde çok sayıda mikrovilluslar saptandı (Resim 3). Sıvıdan hazırlanan yaymalara AgNOR yöntemi uygulandığında (1,3,4,6,9, 10,12) hücrelerde çoğunlukla farklı büyüklük ve sayıdaki AgNOR benekçiklerinin iri nukleoluslar oluşturacak şekilde, daha az oranda ise nukleoplasma şeklinde düzensiz benekler tarzında dağıldığı izlendi (Resim 4). AgNOR sayım ve değerlendirme işlemleri sonucunda (12) elde edilen veriler Tablo 1'de verilmektedir (Tablo 1).

Daha sonra hastaya laparotomi yapıldı. Laparatomide batında asit, peritonda yaygın nodüler tarzda kalınlaşma saptandı. Genital organlarda herhangi bir patoloji görülmedi. Parsiyel omentektomi uygulandı. Alınan materyal 7x5x3 cm ölçülerinde lobüllü yapıda, sarı-beyaz yağ dokusundan zengin görünümde idi. Yer yer gri küçük nodüler gelişmeler dikkati çekmekte idi (Prot No 191/91). Mikroskopik kesitlerde hiperkromatik çekirdekli, pembe sitoplazmalı, genellikle kübik görünümli hücreler; tübüler, papiller yapılar oluşturmakta, yer yer yarıkları döşeme eğilimi göstermekte idi. Bazı alanlarda hücreler küçük topluluklar halinde yağ dokusuna infiltre etmiş görünümde idi (Resim 5). Uygulanan PAS boyası ile hücre sitoplazmalarında yer yer pembe renkli



Resim 3: Ultrastrüktürel incelemede sitoplazmik yüzeyde çok sayıda villuslar.



Resim 4: Sıvıda AgNOR yöntemi ile AgNOR beneklerinin mezotel hücreleri için tipik nükleolus biçiminde organizasyonu (AgNOR + eosin x 1250).

madde saptandı. Diastaslı PAS ile bu boyanma kayboldu. Uygulanan CEA ile tümör hücrelerinde boyanma saptanmadı. Bu bulgularla vaka epitelyal tipte mezotelyoma olarak değerlendirildi. Daha sonra biyopsi materyalinden yapılan ultrastrüktürel incelemede sitolojik materyaldeki uygun morfolojik bulgular görüldü.

Hastanın meme lezyonunu açıklamak ve metastatik tümör şüphesini ortadan kaldırmak amacı ile memeden biyopsi yapıldı ve proliferatif tipte fibrokistik hastalık olarak değerlendirildi (Prot No 647/91).

TARTIŞMA

Papiller tipte mezotelyoma, prognoz ve tedavisi farklı birçok lezyonla karışabilmesi nedeni ile dikkatle ayırıcı tanı yapılması gereken mezotelyal kaynaklı bir tümördür (5,14,16). Reaktif mezotel hücre proliferasyonları, over ve peritonun seröz tümörleri ve diffüz malign mezotelyoma ile

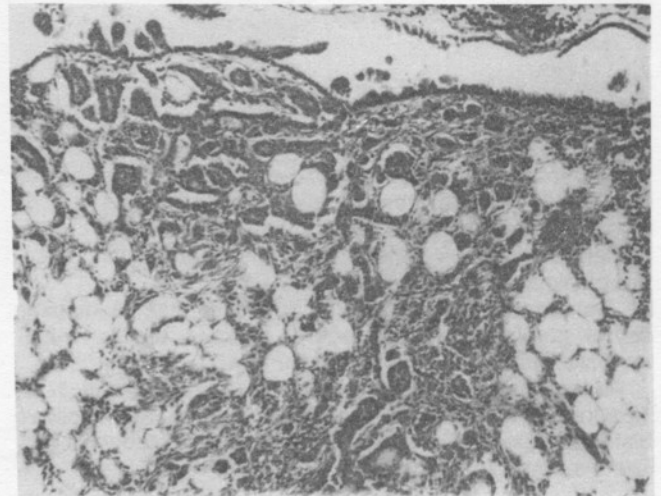
karışabilir (5,11,13,18). Birçok hücre proliferasyonlarından hücrelerdeki atipi seviyesi ile ayırıcı tanı yapılabilir (14). Lezyonun mezotelyal kökeninin belirlenmesinde PAS- diastaslı PAS- müskar- men gibi klasik histokimyasal yöntemler büyük ölçüde yardımcı olur (5,13). Malign mezotelyomadan ayırıcı atipinin derecesi ve invazyon özelliği önem kazanır (5,16). Ancak yaymalarda ayırım oldukça güçtür. Vakamızda daha önce uygulanan kemoterapi nedeni ile hücrelerde oluşan dejeneratif değişiklikler de sorun yaratmakla birlikte, hücrelerde atipik mezotel hücre özellikleri belirlendi. Ultrastrüktürel düzeyde sitoplazmik yüzeylerde uzun villus yapıları (16,18) ve sitoplazmik mikrofilamentlerin (13,16) varlığı yanı sıra, sekret vakuollerinin olmaması mezotelyal kökeni desteklemektedir.

İmmünohistokimyasal yöntemlerle ayırıcı tanı konusunda geniş bir panel önerilmektedir (13,18). Epitelyal markerların negatif olması ayırıcı tanıya yardımcı olur. Kaynaklarda psammom cisimlerinin varlığı daha çok over kökenli tümörler için geçerli olduğu belirtilmiştir (13). Ancak birkaç

olguda iyi diferansiye papiller tip mezotelyomada da tanımlanmıştır (5,13). Vakamızda ışık mikroskopunda görülmemekle birlikte, ultrastrüktürel incelemede psammom cismi saptanmıştır.

AgNOR benekciklerinin dağılımı, iri nükleolus biçimindeki organizasyon bakımından mezotelyomaya uygunluk göstermektedir (6,12). Ancak bu dağılım diffüz malign mezotelyoma ile aynı özelliği taşımaktadır.

İyi diferansiye papiller mezotelyomanın peritonda ve özellikle kadınlarda görüldüğünde uzun ve iyi bir prognoza sahip olabileceği belirtilmektedir (11,16). Nitekim hastamızda ilk bulguların ortaya çıktığı 1984 yılından beri tümörün oldukça yavaş bir seyir gösterdiği dikkati çekmektedir. Ancak bazı vakalarda malign tümör davranışı, invazyon ve metastaz tanımlanmaktadır (5). Vakamızda da histopatolojik kesitlerde selim görünümdeki proliferasyonun yer yer konsantrik dizilimler göstererek invazyon oluşturduğu ve hücrel atipinin belirginleştiği, bu özellikleri ile malign mezotelyomaya benzediği izlenmiştir. Klinik ve radyolojik bulguları ile metastatik tümör izlenimi verebilen ve karsinomlar-



Resim 5: Omentum biyopsisinde lezyonun histopatolojik görünümü (H-E x 125).

la karışabilen tümör, küçük doku parçalarında histopatolojik yanılığa da yol açabilir. Bu nedenle bu bölgede yer alan lezyonların mezotelyal kökenin ve hücresel özelliklerin dikkatle incelenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ayres J., Crocker J., Skilbeck N.: Differentiation of malignant from normal and reactive mesothelial cells by the argyrophil technique for nucleolar organizer region associated proteins. *Thorax* 43: 336 (1988).
2. Barbra V., Rubino, M.: Papillary mesothelioma of the tunica vaginalis. *Cancer* 10: 183 (1957).
3. Crocker J., Boldy D., Egan M.: How should we count AgNOR's? Proposals for standardized approach. *J Pathol* 158: 185 (1988).
4. Crocker J., Mc Goven J.: Nucleolar organizer regions in normal, cirrhotic and carcinomatous livers. *J Clin Pathol* 41: 1044 (1988).
5. Daya D., Mc Caughey E.: Well differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum. A Clinicopathologic study of 22 cases. *Cancer* 65: 292 (1990).
6. Derenzini M., Nardi F., Ottinetti A., Ronceli F., Bussolatti G.: Distribution of silver stained interphase nucleolar organizer regions as a parameter to distinguish neoplastic from nonneoplastic reactive cells in human effusions. *Acta Cytol* 33: 491 (1989).
7. Erbenli T.: Dokuların elektron mikroskobu için hazırlanması. İstanbul Tıp Fakültesi 8. Kurultayı 7. Elektronmikroskopi Kongresi (16-20 Eylül) Kitabı: 121, İstanbul.
8. Foyle A., Al-Jabi M., Mc Caughey WTE: Papillary peritoneal tumorsin women. *Am J Surg Pathol* 5: 241 (1981).
9. Howat A., Gird D., Slater D.: Nucleolar organizer regions in spitz nevi and malignant melanomas. *Cancer* 63: 474 (1989).
10. Howell W.M., Black D.A.: Controlled silver staining of nucleolus organizer regions with a protective colloidal developer: A 1 step method xperientia 36: 1014 (1980).
11. Jayaram G., Ashok S.: Fine needle aspiration cytology of well differentiated papillary peritoneal mesothelioma. Report of a case *Acta Cytol* 32: 563 (1988).
12. Kervancıoğlu G., Yılmazbayhan D., Doğan Ö., Hacıhanefioğlu U.: Seröz sıvılarda reaktif, malign mezotelyal ve malign epitelyal hücrelerin AgNOR yöntemi ile değerlendirilmesi. *Türk Pat Der* 9-1: 9 (1993).
13. Khoury N., Raju U., Crissman J.D., Zarbo R.J. Greenawald K.A.: A comparative immunohistochemical study of peritoneal and ovarian serous tumors and mesotheliomas. *Hum Pathol* 21: 811 (1990).
14. Kwee W.S., Veldhuizen R.W., Alons C.A., Morawetz F., Boon M.E.: Quantitative and qualitative differences between benign and malignant mesothelial cells in pleural fluid. *Acta Cytol* 26: 401 (1982).
15. Larsen T.E.: Serosal papilloma of the epicardium. *Arch Pathol* 97: 271 (1974).
16. Mc Caughey E., Kannerstein M., Churg J.: Tumors and pseudotumors of the serous membranes. In: *Atlas of TumorPathology, Series 2, Fascicle 20*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology (1985).
17. Mostofi F.K.; Price E.B.: Tumors of Male Genital System. Fascicle 8, *Atlas of Tumor Pathology*, Washington: Armed Forces Institute of Pathology (1973).
18. Truong L.D., Maccato M.L., Awalt H., Cagle P.T., Schwartz M.R., Kaplan A.L.: Serous surface carcinoma of the peritoneum. A clinicopathologic study of 22 cases. *Hum Pathol* 21: 99 (1990).
19. Yesner R., Hurwitz A.: Localized pleural mesothelioma of epithelial type. *Thorac Surg* 26: 325 (1953).