MEMENİN İNVAZİV DUKTAL KARSİNOMASI İLE MEDÜLLER KARSİNOMASININ ELEKTRON MİKROSKOPİK YÖNDEN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Altan İPLİKÇİ*

Dr. İsmail PETORAK**

ÖZET

Meme karsinomları içersinde özellik göstermiyen invasiv duktal karsinomlar önemli bir yer tutmaktadır. Buna karşılık, invasiv duktal karsinomun özel bir tipi olan medüller karsinom meme karsinomları arasında daha seyrek rastlanan bir tiptir.

İnvasiv duktal karsinomlar genellikle fibröz yapılı stromadan zengin, hızlı büyüyen, infiltratif ve metastaz yeteneği fazla olan tümörlerdir. Medüller karsinomlar ise stromadan fakir fakat stromasında çoğunlukla lenfosit ve plazmosit gibi hücreler bulunan ve geniş sitoplazmalı tümör hücrelerinin büyükçe kitleler oluşturduğu, prognozu iyi olan tümör türüdür.

Davranışları, histopatolojik ve ultrastrüktürel yapıları farklı olan bu iki tip meme karsinomunun bu çalışmada ultrastrüktürel farkları araştırılarak elde edilen bulgular kaynak bilgileriyle karşılaştırılmıştır.

SUMMARY

Electronmicroscopic comparison of the infiltrating duct carcinoma and the medullary carcinoma of the breast:

Unspecific infiltrating duct carcinoma is the commonest of breast carcinomas, whereas, medullary carcinoma, a specific type of infiltrating duct carcinoma, is rarely encountered.

Infiltrating duct carcinoma is an infiltrating, fast growing and metastasising tumor which has a fibrous structure rich with stroma. Medullary carcinomas have little stroma, which contains lymphocytes and plasmocytes. The tumor cells have large cytoplasms and form big masses the prognosis is favorable for the patient.

The ultrastructural differences of the two types of tumors with different behavior, histopathology and ultrastructure have been investigated and the findings of this investigations compared with information from medical literature.

* İstanbul Tıp Fak. Genel Patoloji ve Patolojik Anatomi Kürsüsü Doçenti.
** İstanbul Tıp Fak. Histoloji ve Embriyoloji Kürsüsü Profesörü, Çapa - Topkapı/İstanbul.

Meme karsinomları içinde özellik göstermeyen invaziv duktal karsinom en sık görülen ve prognozu iyi olmayan bir türdür.[5,9] Buna karşılık invaziv duktal karsinomun bir tipi olan medüller karsinom daha seyrek görülen ve prognozu uygun seyirli bir karsinomdur.[3,4,5,9]

Her iki karsinom tipi duktus epitel kökenli olmasına karşın, her iki tip arasında histopatolojik farklar bulunur.[4,7,9] Ayrıca, medüller karsinomun stromasının gösterdiği özellik açısından da her iki tümör arasında fark vardır.[3,7,9]

Bu ayrıcalıkları birçok araştırıcı ışık ve elektron mikroskopik yönden incelemeye çalışmıştır.[2,3,6,9] Biz de her iki tip karsinom arasında elektron mikroskopik yönden farklılık olup olmadığı yönünde bir sonuca varmak amacıyla bu çalışmayı yaptık.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışmada dondurma ve parafin bloklarında medüller karsinom tanısı alan bir olgu (Biopsi Prot. No. 10, 920/977) ile, invasiv duktal karsinom tanısı alan 2 olguyu (Biopsi Prot. No. 10, 840/977, 3073/978) seçtik.

Her üç olgunun dondurma ve parafin kesitleri Hematoksilen - Eosin boyaları ile boyanarak preparatlar önce ışık mikroskobunda incelendi.

Elektron mikroskopik tetkik için alınan parçalar Veronal asetatla tamponlanmış ve %45'lik sakkaroz katılarak %1'lik Os O_4'te bir saat +4 °C'de tesbit edilerek, dehidratasyonu yapıldı ve materyel Vestopal - W'ye gömüldü. Bu bloklardan ultramikrotom ile sağlanan ince kesitler Toluidin - Blue ile boyanıp tekrar ışık mikroskobu ile incelendi.

OLGULAR

1 — (Biopsi Prot. No. 10, 920/977, El. Mik. No. 6061) : 4 - 5 ay önce memesine çarpma öyküsü bulunan 66 yaşındaki kadın hasta kliniğe başvurmasından 10 gün önce sol memesinde kitle farketmiş. Sol meme üst dış kadranda mandalina iriliğinde sert ve mobil bir kitle bulunmuş. Meme başı retraksiyonu ve aksiller adenopatisi yokmuş. Ameliyat sonucu çıkarılan kitle 6×5,5×4

cm. ölçülerinde kesiti pembe - beyaz renkte yer yer kanamalı, sert kıvamda parça şeklindeydi. Histopatolojik tanı Medüller karsinomdur.

2 — (Biopsi Prot. No. 10, 840/977, El. Mik. No. 137) : 10 gün önce sağ memesinde şişlik hisseden 65 yaşındaki kadın hasta kliniğe başvurduğunda meme başında retraksiyon, sağ üst dış kadranda kısmen mobil kitle saptanmış. Aksillada lenf ganglionu palpe edilememiş. Çıkarılan 3 cm. çapındaki materyelin histopatolojik tetkiki sonucunda invasiv duktal karsinom tanısına varıldı.

3 — (Biopsi Prot. No. 3073/978, El. Mik. No. 256) : 42 yaşındaki kadın hastanın son iki ay içersinde büyüme gösteren sol meme üst dış kadranında kitle saptanmış. Çıkarılan materyelin histopatolojik tetkikinde invasiv duktal karsinom tanısı konuldu.

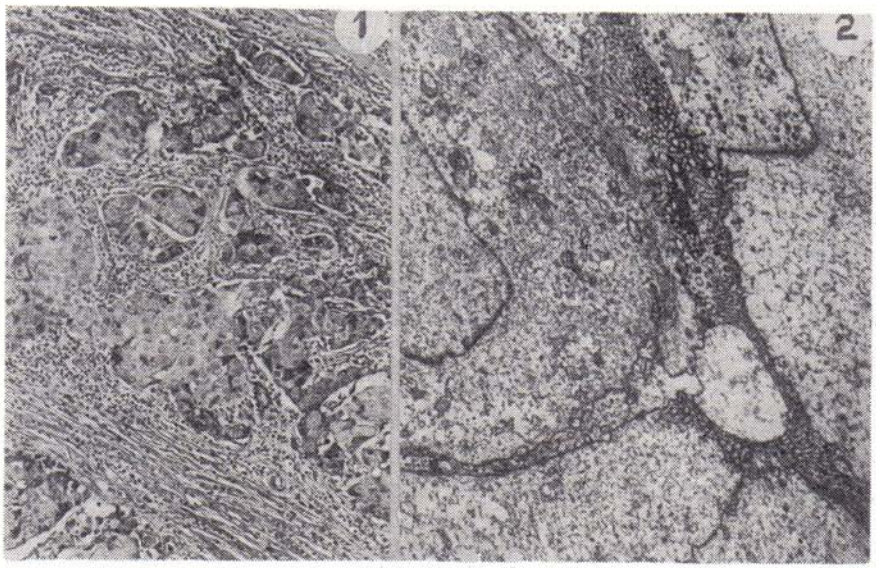
BULGULAR

Medüller karsinomun ışık mikroskopu ile tetkiklerinde, tümör hücreleri geniş sitoplazmalı olup, sitoplazma içinde irili ufaklı vakuoller vardı. Hücrelerin çekirdekleri değişik büyüklükte ve değişik kromatin yapısı içermekteydi. Bu tümör hücreleri yuvarlak hücrelerden zengin stroma içinde topluluklar yapmaktaydı (Şekil : 1).

Aynı tümörün elektron mikroskopik incelenmesinde, ışık mikroskopisinde olduğu gibi, tümör hücreleri topluluklar oluşturmaktaydı (Şekil : 2, 3, 4). Bunların bir kısmı açık bir kısmı da koyu stoplazmalıydı (Şekil : 3). Hücreler arasında interdigitasyonlar vardı. Birçok hücrenin sitoplazmasında kanallar gözlendi (Şekil : 4). Bu intrasitoplazmik kanalların bazısında mikrovilliler gelişmiş olmasına karşın, geniş lümenli kanallarda bunlar ya az ya da hiç yoktu (Şekil : 4). Bu kanalların çoğunda elektron yoğun sekret bulunmaktaydı. Kitleler oluşturan bu hücrelerin kanal yapma eğilimi de mevcuttu (Şekil : 2).

Açık hücrelerin sitoplazmaları organellerden fakir olmasına karşılık koyu hücreler organellerden daha zengindi (Şekil : 3). Her iki tip hücre mitokondriumlarının çoğunda krista defekti vardı, endoplazmik retikulumlar çoğunlukla sisternalar biçimindeydi (Şekil : 3). Bu bulgulara ek olarak, bazı tümör hücrelerinin sitoplazmalarında bol miktarda lipid tanecikleri bulunmaktaydı. Ayrıca lipofuksin granüllerini andıran lizosomal yapılar da vardı (Şekil : 5).

Stromada lenfositlere benzer hücreler görüldü (Şekil : 6).



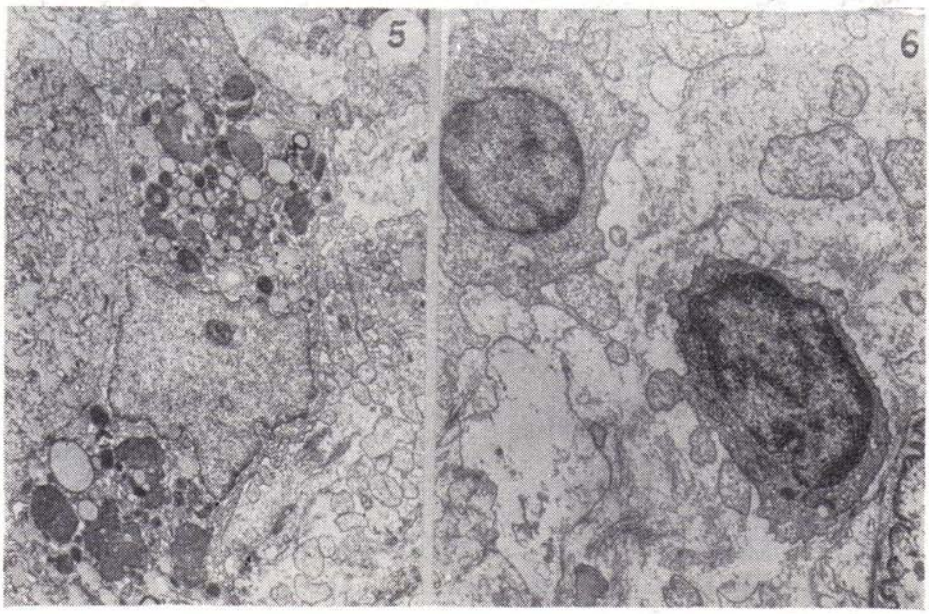
Şekil : 1 — Medüller karsinomda geniş sitoplazmalı kitleler oluşturmuş tümör hücrelerinin genel görünümü (H. E. 250 X).

Şekil : 2 — Aynı tümör dokusunda hücrelerin kendi aralarında oluşturduğu kanal (Uranyl asetatla kontrast 6.250 X).



Şekil : 3 — Bir arada bulunan açık ve koyu sitoplazmalı tümör hücreleri. Bir tümör hücresinde mikrovillileri silinmiş intrasitoplazmik kanal (Uranyl asetatla kontrast, 5.500 X).

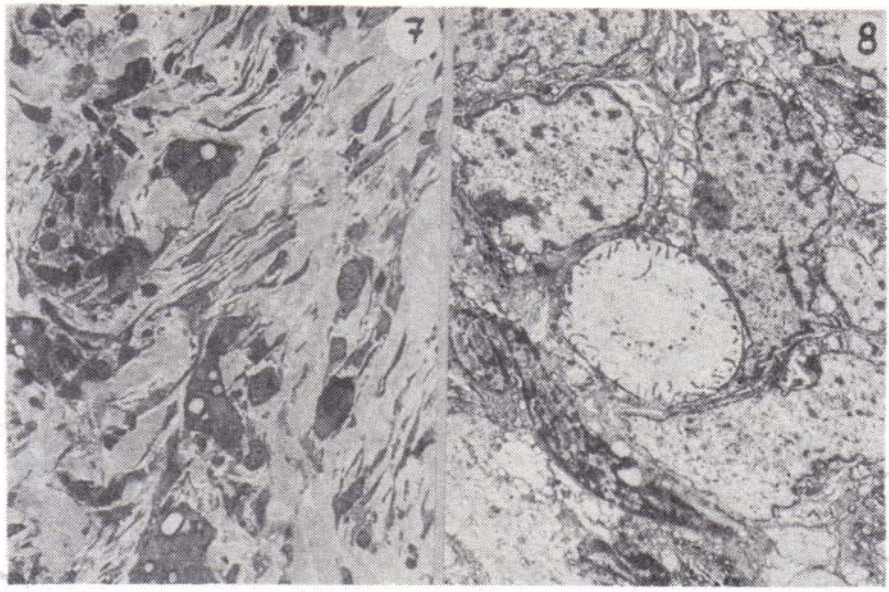
Şekil : 4 — Tümör hücreleri arasında iyi gelişmiş interdigitasyonlar. Birinin mikrovillileri silinmiş diğeri henüz mikrovillilere sahip 2 intrasitoplazmik kanal (Uranyl asetatla kontrast, 5.500 X).



Şekil : 5 — Tümör hücrelerinin bazılarında rastladığımız lipid ve lipofuksin granülleri (Uranyl asetatla kontrast, 4.800 X).
Şekil : 6 — Medüller karsinom stromasında lenfositler (Uranyl asetatla kontrast, 6.250 X).

Özellik göstermeyen invasiv duktal karsinomun ışık mikroskopuyla incelenmesinde, genellikle küçük çaptaki hücreler stroma içinde dağınık bir şekilde küçük kitleler halinde dizilme göstermekteydi (Şekil : 7).

Bu türdeki karsinomlarda elektron mikroskopik özellikleri şu şekilde sıralayabiliriz : Tümör hücrelerinin stoplazmaları genellikle aynı boyanma tarzı göstermekteydi. Bu hücrelerin bazılarında intrasitoplazmik kanallar bulunmaktaydı (Şekil : 8). Kitle oluşturan tümör hücrelerinin çeperinde basal laminaya benzer bir yapı da izlenebilmekteydi. Tümör hücrelerinin mitokondriumlarında sayıca artma vardı ve endoplazmik retikulumlar düzgün değildi (Şekil : 8, 9). Bir hücrede silia saptandı (Şekil : 9). Bazı tümör hücrelerinin ya da bu hücrelerin yaptığı kitlelerin çeperinde basal laminaya benzer bir yapı gözlendi (Şekil : 8, 11). Ayrıca bazı tümör hücrelerinin oluşturduğu kitleler çeperinde myoepitel hücresine benzer hücreler de vardı (Şekil : 8). Bir hücrenin sitoplazması içinde lökosit olduğu görüldü (Şekil : 10). Stroma, bağ dokusu lifleri ve hücrelerinden zengindi.



Şekil : 7 — İnvasiv duktal karsinomda tek ve kümeler halinde tümör hücreleri izlenmekte (Toluidin - Blue, 375 X).

Şekil : 8 — Kümeler oluşturan ve birinde mikrovillileri kısmen bozulmaya başlıyan intrasitoplazmik kanal içeren invasiv duktal karsinom. Bu hücrelerin dışında sol alt köşede miyoepitel hücresi bulunmakta (Uranyl asetat, 4.875 X).



Şekil : 9 — Sitoplazmasında bir silia izlenen, etrafı bağ dokusu ile çevrili tek bir tümör hücresi (Uranyl asetat, 8.250 X).



Şekil : 10 — Bir tümör hücresi tarafından fagosite edilen parçalı çekirdekli lökosit (Uranyl asetatla kontrast, 5.250 X).

Şekil : 11 — Açık hücreler arasında ender rastladığımız bir koyu tümör hücresi ile sağ alt köşede basal laminayı andıran bir yapı izlenmekte (Uranyl asetatla kontrast, 8.500 X).

TARTIŞMA

Medüller karsinom ve özellik göstermeyen invasiv duktal karsinomun ışık mikroskobu düzeyinde belirgin ayrıcalıkları olduğu ve bu nedenle tanı güçlüğü çekilmediği bilinen bir gerçektir.[3,4,6,7,9] Bu nedenle ışık mikroskobu düzeyindeki farklara değinmeden doğrudan doğruya elektron mikroskopik farkları belirtmeye çalışacağız.

Medüller karsinomu oluşturan hücrelerin yaptıkları kitleler arasında lümen yapma meylinin bulunması bazı araştırıcılarca ileri sürülmüştür.[3,6] Bizim olguda da böyle bir yapıya rastlanmıştır. Nitekim hücrelerin ortasında küçük bir lümen az osmiofilik bir sekret ve bol mikrovillilerle dolu idi. İnvasiv duktal karsinomda böyle bir yapıya rastlanmadı.

Medüller karsinomda açık ve koyu renkli sitoplazmaya sahip hücrelerin çoğunda mikrovilliler içeren intrasitoplazmik kanallar bulunur[3,4,6] şeklindeki kaynak bilgilerinden yararlanarak olgularımızı incelediğimizde böyle yapıların medüller karsinomaya özgü olduğunu saptadık. İnvasiv duktal karsinomda ise hücrelerin sitoplazmalarının boyanmalarında bir farklılık saptanmamakla birlikte seyrek olarak bazı hücrelerde intrasitoplazmik kanallar bulundu.

Burada bize ait gözlemimizi de belirtmekte yarar görüyoruz. Medüller karsinomda saptanan koyu hücreler organel bakımından açık hücrelerden daha zengindir. Ayrıca intrasitoplazmik kanallar gelişme halinde iken çok sayıda ve değişik uzunlukta mikrovilliler içerirken, kanal genişledikçe bu mikrovilliler sayıca azalır ya da tamamen kaybolur.[4]

Bazı araştırıcılar invasiv duktal karsinomada tümör hücrelerinin fagositoz yeteğinin bulunduğunu bildirmişlerdir.[2] Gerçekten de biz olgumuzda tümör hücresinin sitoplazması içinde lökosit olduğu sanılan bir hücrenin bulunduğunu gördük. Fakat medüller karsinomada böyle bir yapıya rastlamadık.

Medüller karsinomaları tipik ve atipik olmak üzere ikiye ayıran araştırıcıların belirttiklerine göre, tipik medüller karsinomanın stromasında belirgin yuvarlak hücre bulunmaktadır.[7]

Bizim medüller karsinomun ışık mikroskopu ile incelenmesinde stromanın yoğun yuvarlak hücre içerdiği görülmüştür[2] Ve elektron mikroskopik incelemelerde de stroma içinde bu türde hücrelere rastladık. Ancak, invasiv duktal karsinomda buna benzer bir hücre göremedik.

Bazı araştırıcılar, invasiv duktal karsinomlardaki tümör hücrelerinin ve bunların oluşturduğu kitlelerin çeperinde bazal laminanın varlığına dikkati çekmişler ve hatta bu hücrelerin özellikleri bakımından bunları myoepitel hücrelerine de benzetmişlerdir. Bu nedenle invasiv duktal karsinomun myoepitelyal kökenli, medüller karsinomun ise duktus epitel kökenli olduklarını iddia etmişlerdir.[6]

Bu veriler ışığında olgularımızı incelemeye çalıştığımızda gerçekten de invasiv duktal karsinomda bazal laminaya benzer bir yapının varlığını saptadık. Hatta tümör hücrelerinin oluşturdu-

ğu bir kitle çevresinde myoepitel hücrelerine benzer yapı da gördük. Medüller karsinomda ise bu türde gelişmelere rastlıyamadık.

İnvasiv duktal karsinomu oluşturan hücrelerin organel bakımından medüller karsinoma benzemesi, seyrek olmakla birlikte bazı hücrelerin de intrasitoplazmik kanallar içermesi ve hücrelerin sitoplazmalarında myofibrillerin bulunmaması bakımından bu hücreleri de biz duktus epitel kökenli olarak kabul ettik.

Meme karsinomlarında tümör hücrelerinin içinde lipid ve buna benzer sekret taneciklerinin görülmesi o karsinomun prognozunun iyi olduğunu kanıtlayan bir bulgudur[1,8], şeklindeki görüşlere bu olgularımızda saptadığımız değişikliklerle katılıyoruz. Medüller karsinom olgusunda sık olarak hücrelerin sitoplazmalarında lipid granülleri görmemize karşın 3 invasiv duktal karsinom olgusunda böyle hücreler göremedik. Bu da giriş bölümünde de belirttiğimiz gibi medüller karsinomların, invasiv karsinomlara nazaran prognozlarının daha uygun olduğunu kanıtlayan bir bulgudur.

KAYNAKLAR

1 — Fisher, E. R., Gregorio, R. ve Redmond, C.: Lipid in invasive cancer of the breast. Amer. J. Clin. Pathol. 68 : 558 (1977).

2 — Goldenberg, V. E., Goldenberg, N. S. ve Sommers, S. C.: Comparative ultrastructure ductal hyperplasia, intraductal carcinoma and infiltrating ductal carcinoma of the breast. Cancer 24 : 1192 (1969).

3 — Gould, V. E., Miller, J. ve Jao. W.: Ultrastructure of medullary, intraductal, tubular and adenocystic breast carcinomas: Comparative patterns of myoepitelial differantiation and basal lamina deposition Amer. J. Pathol. 78 : 401 (1975).

4 — İplikçi, A., Petorak, İ. ve İlhan, R.: Light and electron microscopy of medullary carcinomas of breast. X. Triennial World Congress of Pathology. Rio de Janerio - Brazil. Abstracts Book, Proffered Papers Number 031. 25 - 29 September (1978).

5 — Kouchoukos, N. T., Ackerman, V. ve Butcher, H. R.: Prediction of axillary nodal metastases from the morphology of primary mammary carcinomas: Guide to operative therapy. Cancer 20 : 948 (1967).

6 — Murad, T. M. ve Scapelli, D. G.: The ultrastructure of medullary and scirrhous mammary duct carcinoma Amer. J. Pathol. L: 335 (1967).

7 — Ridolfi, R. L., Rosen, P. P., Port, A., Kınne, D. ve Miké, V.: Medullary carcinoma of the breast: A clinicopathologic study with 10 year follow-up. Cancer 40: 1365 (1978).

8 — Van Bogaert, L. J. ve Maldague.: Histologic variants of lipid-secreting carcinoma of the breast. Virchous Arch. A. Pathol. Anat. and Histol. 375: 345 (1977).

9 — Van Bogaert, L. J. ve Maldague, P.: Histologic classification of pure primary epithelial breast cancer. Human Pathol. 9: 175 (1978).