

MALİGN EKİRİN POROMA'DA NUCLEOLAR ORGANİZER REGION'UN ÖNEMİ*

A. Settar Öztürk (**) • Öner Doğan(**)

ÖZET: Malign Ekirin Poroma (Porokarsinom), epidermal kökenli, dermal infiltrasyon ve lenfatik yayılma gösterebilen, yavaş gelişen, çok nadir görülen bir terbezi karsinomudur. Tümöre genellikle alt ekstremitede ve ileri yaşlarda rastlanılır. Nadir görülmesi tanıda güçlükler oluşturabilir. 70 yaşlarındaki bir kadın hastada uyluk bölgesinde saptadığımız malign ekirin poroma vakası nedeni ile ayırıcı tanı özellikleri üzerinde duruldu. Vakamızın Ag-NOR yöntemi olarak bilinen özel bir gümüşleme boya yöntemi ile incelenmesinde nükleus başına düşen ortalama Ag-NOR aktivitesi selim ekirin poroma alanlarında 2.94 bulunurken malign ekirin poroma alanlarında 6.67 olarak belirlendi. Çalışmamızda proliferasyon kapasitesi belirleyicisi olduğu ileri sürülen ribozomal DNA segmentleri ile ilişkili Ag-NOR proteinlerinin kantitatif malignite kriteri olarak değerli olduğu sonucuna varıldı.

SUMMARY: Malign eccrine poroma (porocarcinoma) is a slowly progressive, rare sweat gland carcinoma originatign in intraepidermal sweat gland ductus, seen commonly in older age group, located on the lower extremities. It may invade the adjacent dermis and may spread by lymphatics. It may cause difficulties in diagnosis because of its rarity. In this study we dwelled on histopathologic features of malignant eccrine poroma which was presented as a nodular lesion in the right thigh of a seventy years old woman. Paraffin block sections examined by a silver colloid technique (Ag-NOR technique) visualised nucleolar organizer region associated proteins (Ag-NOR proteins or Ag-NORs) as black dots. The mean Ag-NOR count per nucleus for eccrine poroma was 2.94. On the other hand, it was 6.67 for malignant eccrine poroma. In our study it is concluded that mean number of Ag-NORs per nucleus may be avaluable quantitative proliferation index as a diagnostic discriminant for malignancy

Key words: Eccrine poroma, malignant eccrine poroma, Ag-NOR, nucleolus organizer region.

GİRİŞ

Malign eccrine poroma ter bezi boşaltım duktuslarının intraepidermal parçasını döşeyen epitelden kaynaklanan; genellikle ileri yaş gurubunda daha çok alt ekstremit ve ayak tabanında görülen; yavaş seyirli, ancak nöksler, bölgesel lenf ganglionu ve uzak organ metastazları ile seyrederek seyrek de olsa ölüme yol açabilen çok nadir bir deri tümörüdür (18,21,24,27,28).

Ribozomal DNA (rDNA) lar veya diğer ismiyle nucleolar arganizer region (NOR) lar, ribozomal RNA (rRNA) sentezine kaynaklık eden konplementer DNA segmentleridir. Bu segmentlerle birlikte bulunan "NOR-associated protein" lerini veya diğer ismiyle Ag-NOR proteinlerini boyayarak ışık mikroskopunda incelenmesini sağlayan Ag-NOR yöntemi son iki yıl içinde giderek artan bir ilgi görmektedir. Ag-NOR proteinlerinin sayı, dağılım ve yapı özelliklerinin normal, benign ve malign karakterde proliferasyon gösteren hücrelerde farklılıklar gösterdiği belirtilmektedir (2,31).

MATERYEL VE METOD

Olgumuz 70 yaşında kadın hasta olup uyluk iç yan yüzünde iki yıldanberi bulunan şişik şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede 3x2x0,5 cm boyutlarında yüzeyden hafif kabarıklık ülseroz-krutlu nodüler yapı saptandı. Cerrahi olarak total çıkarılan lezyonun kesitlerin-

(*) 19.5.1989 tarihinde VIII. Ulusal Kanser Kongresi-İstanbul'da bildirilmiştir.

(**) İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı İstanbul-TÜRKİYE

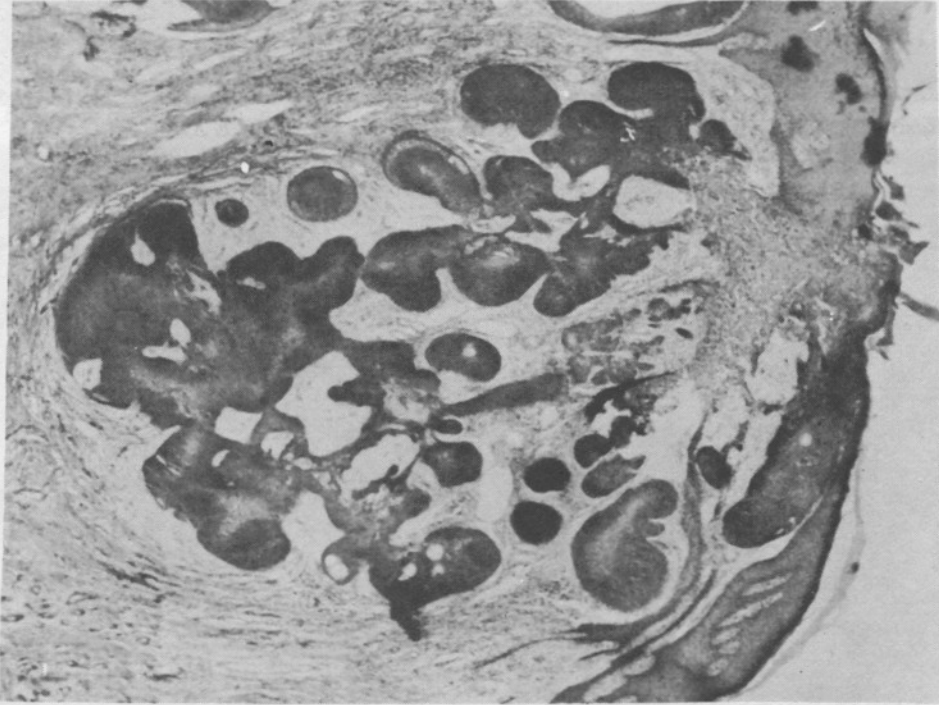
de 3x2x1.5 cm boyutlarında düzensiz sınırlı gri-beyaz nodüler tümöral yapı izlendi.

% 10 luk formaldehitte tesbit edilmiş doku örneklerine ati parafin blok kesitleri Hematoxilen Eosine, Periodic Acid Schiff yöntemleri uygulanarak ışık mikroskopunda incelendi. Histopatolojik olarak benign (ekrin poroma) ve maling (maling ekirin poroma) özellikleri taşıyan alanlar belirlendi.

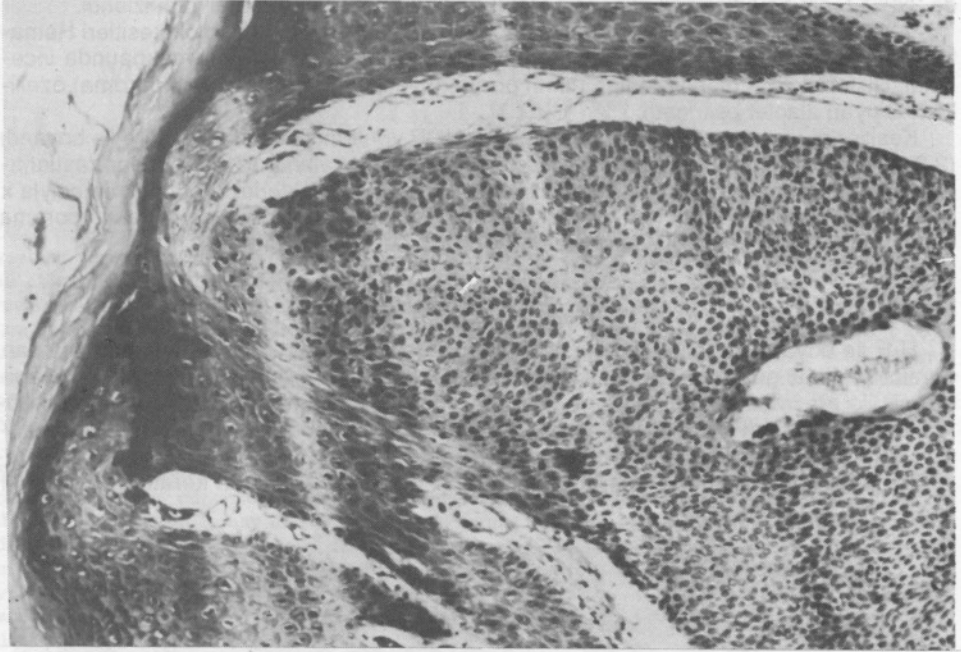
Kesitler ayrıca daha önce tanımlanmış Ag-NOR yöntemi ile 45 dakika süre ile boyandı (2,3,4,16,31). Malign ve benign özellikleri taşıyan tümöral alanların her birinden rastlantısal olarak seçilen 100 er hücre Ag-NOR sayı ve dağılım özelliklerini saptamak amacıyla x 2000 büyütme kullanılarak ışık mikroskopunda incelendi. Benign ve maling ekirin poroma alanlarında hücre başına düşen ortalama Ag-NOR sayıları belirlendi.

BULGULAR

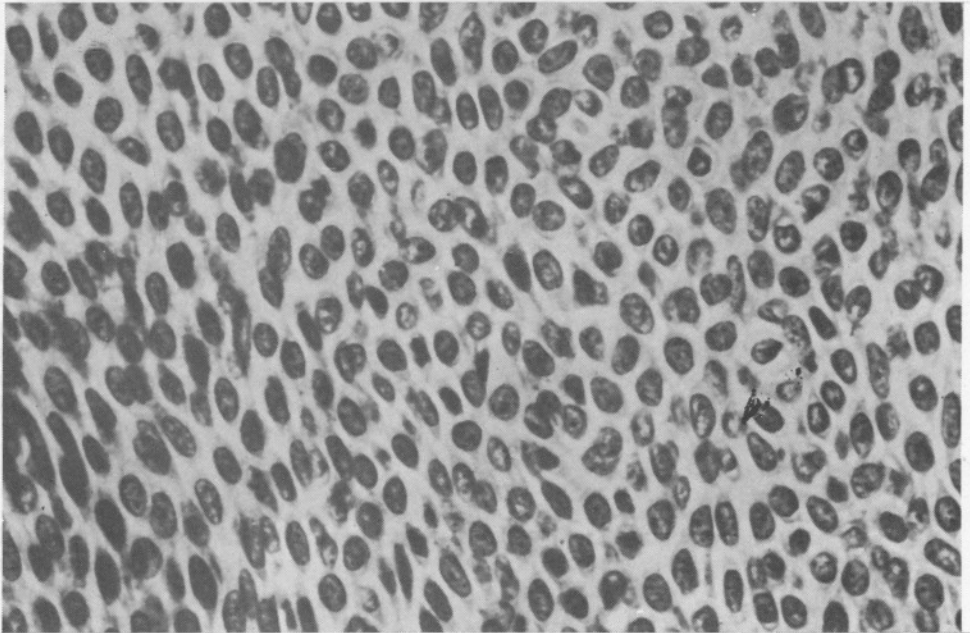
H-E ile boyanarak incelenen kesitlerde; yüzeve ve dermise doğru anastomoz yapan bantlar şeklinde gelişerek yer yer epidermisen tüm kalınlığının işgal eden ancak çevre epidermis ile arasında düzenli bir sınır bulunan kitlelerin oluşturduğu yüzeveden kabarık tümöral yapı izlendi (Resim 1). Tümör kitleleri; çevredeki normal suamöz epitel hücrelerinden daha küçük oldukça -uniform küboid- oval şekillibelirgin mitoz içermeyen, kısmen veziküler oval nüveli., intersellüler bağlantıları yer yer seçilebilen non keratinize nisbeten



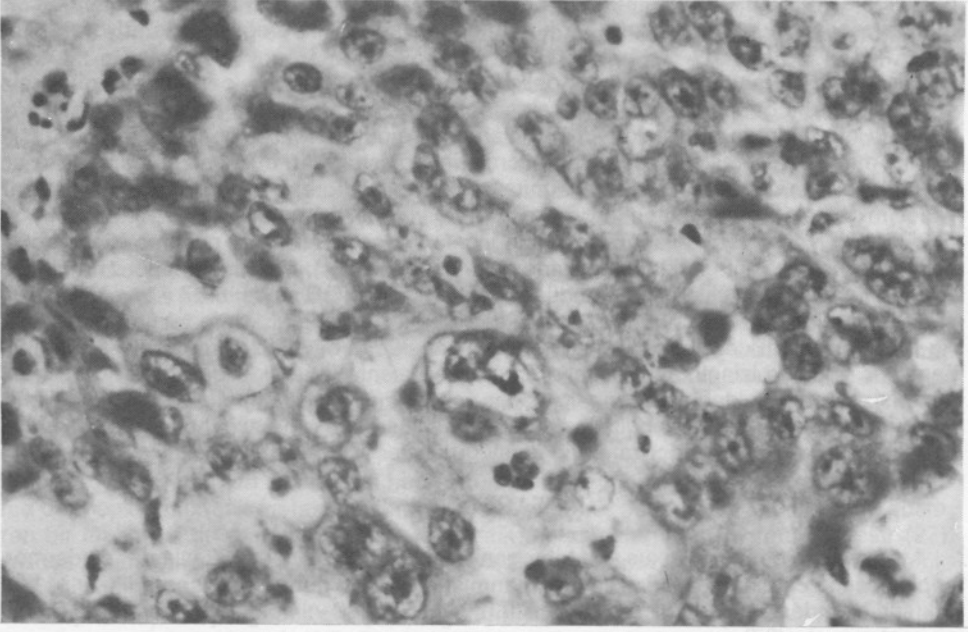
Resim 1: Dermise doğru anastomoz yapan kitleler şeklinde gelişen tümöral yapı (H.E X).



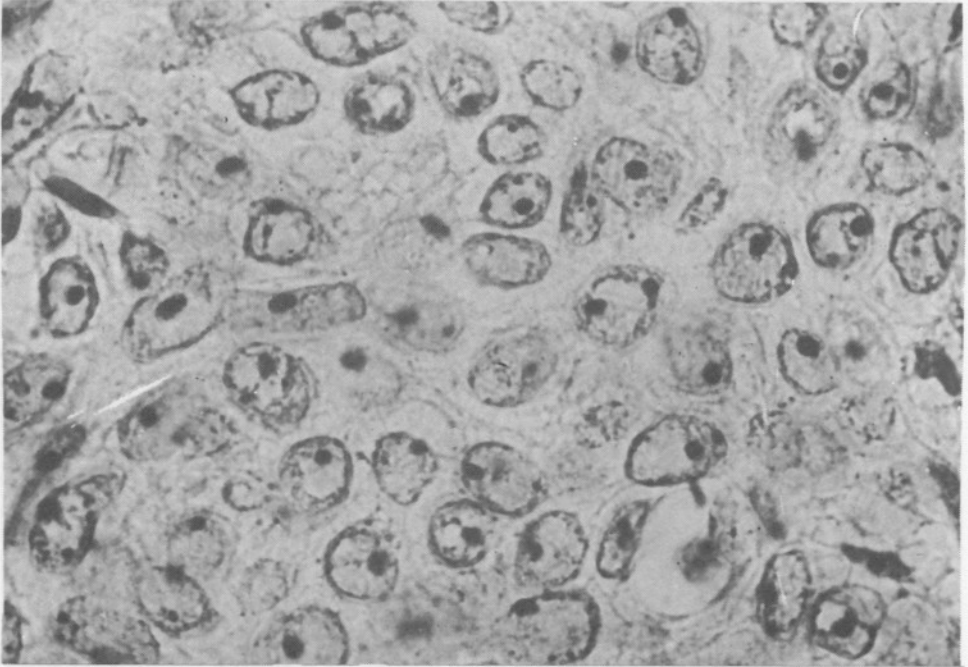
Resim 2A: Epidermotropizm gösteren ektrin poromam yapısı (H.E X).



Resim 2B: Ektrin poroma alanı (H.E X).



Resim 3: Pleomorfizm, atipi gösteren malign ekirin poroma alanı (H.E X).



Resim 4: Az sayıda Ag-NOR aktivitesi gösteren ekirin poroma hücreleri (Ag-NOR X 1000).

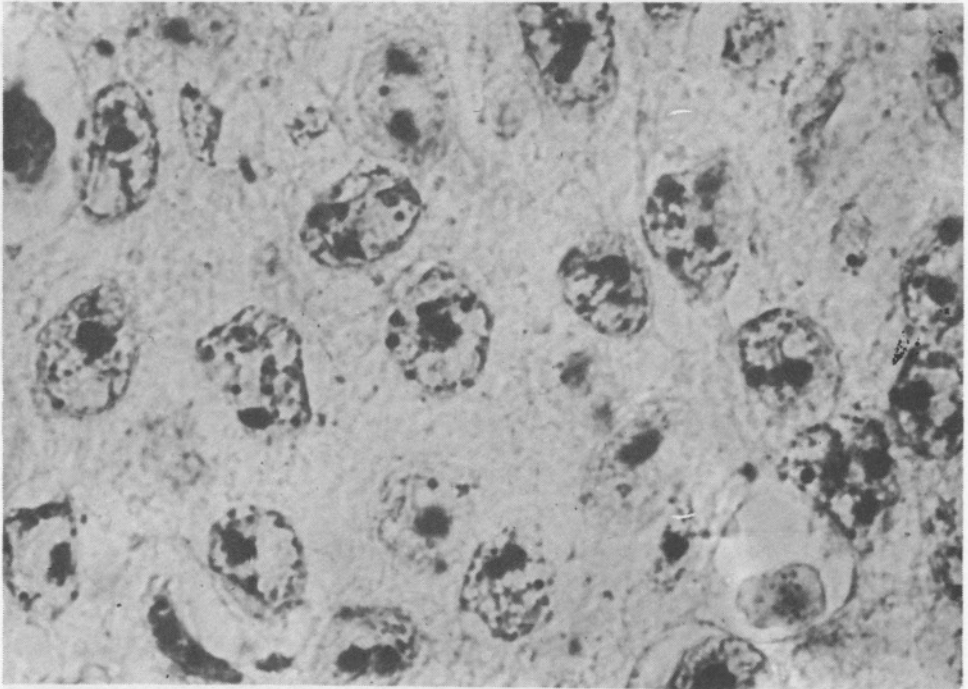
dar sitoplazmalı epitel hücrelerinden oluşuyordu. Bazı alanlarda tümör hücreleri küçük duktus yapıları oluşturmak üzere bir lümen çevresinde dizilme eğilimi gösteriyordu (Resim 2,A,B)

Bir alanda intraepidermal olarak gelişmiş tümöral kitleleri iri, hiperkromatik düzensiz nükleuslu, daha geniş eosinofilik-berrak sitoplazmalı, daha pleomorfik ve anaplastik karakterde hücrelerden oluşmaktaydı. Bu alan çevresinde dermiste benzer özellikler taşıyan ve mitotik aktivitesi yüksek epitel hücrelerinin oluşturduğu düzensiz tümöral odaklar izlendi. Belirgin atipi pleomorfizm ve mitotik aktivite gösteren intraepidermal ve dermal yerleşim gösteren bu odaklar malign ektrin poroma olarak yorumlandı (Resim 3).

Ag-NOR yöntemi uygulanarak yapılan incelemede; Ag-NOR lar nükleus içinde koyu kahverengi siyah rente noktalar şeklinde gözlemlendi (Resim 4). Malign ektrin poroma olarak yorumlanan alanda nükleus başına düşen ortalama Ag-NOR sayısı 6.67 iken ektrin poroma olarak tanımlanan alanlarda bu sayı 2.94 olarak belirlendi. Ektrin poroma alanlarında Ag-NOR lar genellikle düzgün kenarlı, oval yuvarlak orta büyüklükte, nükleolusu andıran benekler şeklinde izlenirken malign ektrin poroma alanlarında oldukça iri, son derecede düzensiz kenarlı nükleolusa benzer yapılar ve nükleus içinde düzensiz olarak dağılmış küçük noktacıklar olarak izlendi (Resim 5). Nükleolusu andıran bazı yapıların çok sayıda daha küçük Ag-NOR noktacıklarından oluştuğu gözlemlendi.

TARTIŞMA

Malign ektrin poroma Pinkus ve Mehregan tarafından ilk olarak 1963 yılında "epidermotropic eccrine carcinoma" terimi ile tanımlanmıştır (24). Bu güne kadar sporadik ve iki büyük seri halinde az sayıda olgu bildirilmiştir (20,27,28) 1983 yılında kadar literatürde 55 olgu saptanmıştır (27).



Resim 5: Çok sayıda Ag-NOR aktivitesi gösteren malign ektrin poroma hücreleri (Ag-NOR X 1000).

Genellikle ileri yaşlarda görülür. Yaş dağılımı 19-90 arasında olup, ortalama yaş 65 dir (27). Her iki cinsten aynı oranda görülür. Lokalizasyon sıklık sırasınca göre alt ekstremite, baş, üst ekstremite, gövde olarak belirmektedir (27). Olgumuz 70 yaşında kadın hasta olup, lezyon uylukta lokalizedi. Lezyon genellikle 1-5 cm büyüklükte, bazen ülserasyon gösteren bir nodül veya infiltran bir plak şeklinde olup 10 cm ye kadar ulaşan olgular bildirilmiştir (27). Tümör 2 ay-40 yıl arasında değişen bir süre içinde yavaş bir seyirle gelişmektedir (27).

Histopatolojik olarak olgumuzda tümöral kitlelerin bir kısmı intraepidermal bir kısmı da dermal yerleşim gösteren ekirin poroma özellikleri taşımaktaydı. Malign değişim gösteren kitleler de literatürde belirtildiği gibi ekirin poroma alanları ile birlikte hem intraepidermal hem de dermal yerleşim gösteriyordu (18,21,27).

Malign ekirin poroma intraepidermal fazda ekirin poroma, Bowen hastalığı, Paget hastalığı ile karışabilir (18,24,27). Ekirin poromadan sitolojik düzeyde atipi ve pleomorfizmin belirgin oluşu ile ayırdedilebilir. Bowen hastalığında diskeratozun varlığı ayırıcı tanıda önemlidir (27). Meme dışı Paget hastalığı hemen daima genital ve perianal lokalizasyon gösterir, hücreler daha iri ve sitoplazmaları geniştir (27).

İnvaziv fazla bir malign ekirin poromayı Bowen hastalığından kaynaklanmış non keratinize squamöz hücreli karsinomdan; ballon cell melanom ve nevüs, metastatik hipernefrom, yağ bezi tümörleri gibi berrak hücreli tümörlerden; maling berrak hücreli akrospiroma dan, epidermotrofik metastatik tümörlerden ve primer odağı farklı lokalizasyon gösteren bir malign ekirin poromanın epidermotrofik metastazlarından ayırmak gerekir (27). Ayırıcı tanıda en önemli özellik maling ekirin poromanın daima ekirin poroma alanları ile birlikte bulunmasıdır.

Nispeten iyi bir prognoza sahiptir. Olguların %20 si lokal nüks % 20 si bölgesel lenf ganglion metastazi gösterir (27). Bu nedenle tümörün total çıkarımına ek olarak bölgesel lenfadenektomi de önerilir (27). Epidermotrofik tip yayılım gösteren multipl tümör olgularında prognoz kötüdür. Bu tipte yayılım gösteren 4 hastanın üçünde lenf ganglionu metastazları saptanmış ve bu hastalar tümöre bağlı olarak ölmüşlerdir (24,27,30). Ölen hastaların birinde yapılan otopside multipl karın için metastazları izlenmiştir (27).

Tedavide cerrahi çıkarım uygulanır. Lokal lenfadenektomi de önerilir. Epidermatrofik yayılım gösteren olgularda yüzeyel radyoterapi+hipertermi diğer seçenekler olarak bildirilmektedir (27,30).

NOR veya rDNA lar RNA senterize kaynaklık eden komplementer DNA segmentleridir. Proteini sentezi ile direk ilişkili bir fonksiyonları olduğu için NOR ların sayı ve /veya dağılım özellikleri hücrenin genel aktivitesini yansıtır (1,2,7,31).

NOR lar akrosentrik kromozomlar olan 12,13,15,21 ve 22. kromozomların herbir kısa kolunda birer tane olmak üzere interfazda nukleolus içinde "fibriller centre" ve "dense fibriller componet" içinde yer alırlar (2,14,26,31,32).

RNA polimeraz-I, B 23, C 23 ve Ag-NOR proteini olarak adlandırılan 80 kD'luk yeni bir nukleoprotein NORlarla beraber bulunurlar. Non histon karakterinde asidik fosfoprotein yapısındaki bu nukleoproteinlere "NOR associated protein";gümüşe karşı gösterdikleri afinite nedeniyle de "Ag-NOR proteinleri" veya kısaca Ag-NOR denilmektedir (19,23,29,31). Ag-NOR ların boyanmasını sağlayan gümüşleme tekniklerine de Ag-NOR yöntemleri denilir (26,29).

Sitogenetikçiler on yılı aşkın bir süredir başta Down sendromu olmak üzere trisomileri araştırmak amacıyla Ag-NOR yöntemlerini bir kromozom bantlama tekniği olarak metafaz kromozom yaymalarına uygulamaktadırlar (12,16,17). İlk olarak 1986 da Ploton yöntemi basitleştirilerek parafin blok kesitlerine uygulandı. Malign ve benign karakterde hiperplastik prostatik epitel hücreleri arasında Ag-NOR sayısı açısından belirgin bir fark olduğunu bildirdi (25). 1986 yılından itibaren Ag-NOR konusunda pekçok çalışma yapılmış ve Ag-NOR un bir proliferasyon indexi olarak değeri vurgulanmıştır (2,3,4,5,6,8,9,10,11,13,15,22,31).

Olgumuzda ekirin poroma alanlarında nukleus başına düşen ortalama Ag-NOR sayısı 2.94 iken malign ekirin poroma alanlarından 6,67 idi. Ayrıca ekirin poroma alanlarında Ag-NOR lar genellikle ortada düzgün kenarlı oval yuvarlak orta büyüklükte nukleolusu andı-

ran yapılar şeklinde izlenirken malign ektrin poroma alanlarında daha büyük, son derecede düzensiz kenarlı koyu renkte nukleolusa benzer yapılar; nukleolus içinde ve/veya nukleus içine dağılmış çok sayıda küçük noktacıklar olarak izlendi. Ag-NOR sayı ve yapı özellikleri açısından malign ektrin poromanın intraepidermal ve dermal komponenti arasında bir fark görülmedi.

Literatürde Egan ve arkadaşları 68 olgunluk deri tümörleri serisini Ag-NOR yöntemi ile incelemişlerdir (10). Bu seride bulunan tek ektrin poroma olgusunda sayılan 100 hücre göz önüne alındığında ortalama nukleus başına Ag-NOR sayısı 2.98 olarak bildirilmektedir. Literatürde Ag-NOR yöntemi ile incelenmiş malign ektrin poroma olgusu bulunmamaktadır.

Ektrin poroma ve malign ektrin poroma alanları arasındaki Ag-NOR farklılıkları; değerlendirmenin tek olgu üzerinde yapılmış olması nedeniyle istatistiksel olarak kesin bir anlam taşımamakla beraber Ag-NOR sayı ve dağılımının bir proliferasyon indexi olarak değerlendirilebileceği görüşünü desteklemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda çok nadir olarak görülen malign ektrin poroma olgusu sunulmuş olup gözlenen ektrin poroma ve malign ektrin poroma alanları Ag-NOR yöntemi ile incelenmiştir. Ag-NOR sayı ve dağılımının malign ve benign tümöral lezyonların ayarımında kullanılabilecek değerlerde bir proliferasyon indexi olabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Alberst B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson JD.: Molecular biology of the cell. New York and London, Garland Publish Inc, pp: 424-426.1983.
- 2- Anonymous:NORs-A new method for the pathologist Lancet 1: 1413-1414, 1987.
- 3- Antony SY., Leong and Peter Gilham: Silver staining of nucleolar organizer regions in malignant melanoma and melanotic nevi. Human Pathology 20 (3): 257-263, 1989.
- 4- Brayn RL., Allcock RA., Crocker J., Shensi PM.: Nucleolar organizer regions squamous tumors of pharynx and larynx J. Clin. Pathol. 42 (2): 218-219, 1989.
- 5- Crocker J., Skilbeck N.: Nucleolar organizer regions associated proteins in cutaneous melanocytic lesions: a quantitative study. J. Clin. Pathol. 40: 885-889, 1987.
- 6- Crocker J., Hall PA., McCartney AG., Stansfeld AG.: A comparative study of nucleolar organizer regions (Ag-NORs), Ki-67 staining and DNA flow cytometry in non-Hodgkin's lymphomas. J. Pathology. 154: 37a, 1988.
- 7- De Capoa A., Baldin A., et al.: Hormone regulated rRNA gene activity is visualised by selective staining of NORs. Cell Biol. Internat. Rep. 9: 791-796, 1985.
- 8- Derenzini M., Betts CM., et al.: Ultrastructural organization of nucleoli in benign naevi and malignant melanomas. J. Ultrastructure Research 84: 161-172, 1983.
- 9- Derenzini M., Romagnoli T., Mingazzini P., Marinozzi V.: Intarphasic nucleolar organizer region distribution as a diagnostic parameter to differentiate benign from malignant epithelial tumors of human intestine. Virchow Archiv B Cell Pathol. 54: 334-340, 1988.
- 10- Egan MJ., Crocker J.: Nucleolar organizer regions in cutaneous tumors. J. Pathology, 154: 247-253, 1988.
- 11- Fallowfield ME., Dodson AR., Cook MG: Nucleolar organizer regions in melanocytic dysplasia and melanoma. Histopathology 13 (1): 95-101, 1988.
- 12- Goodpasture C., Bloom SE.: Visualisation of nucleolar organizer regions in mammalian chromosomes using silver staining. Chromosoma 53: 37-50, 1975.
- 13- Hall PA., Crocker J., Watts A., Stansfield AG.: A comparison of nucleolar organizer region staining and Ki-67 immunostaining non-Hodgkin's lymphoma. Histopathology 12 (4): 373-383, 1988.
- 14- Hernandez-Verdun D., Hubert J., et al.: Ultrastructural localization of Ag-NOR stained proteins in the nucleolus during the cell cycle and in other nucleolar structures. Chromosoma 79: 349-362, 1980.
- 15- Howat A.J., Giri DG., Cotton DWK., Slater DN.: Nucleolar organizer regions in spitz nevi and malignant melanomas. Cancer 63: 474-478, 1989.
- 16- Howell WM., Black DA.: Controlled silver staining of nucleolar organizer regions with a prospective colloid developer: a one step method. Experientia 36: 1014, 1980.

- 17- Jackson-Cook CK., Flannery DB., et al.: Nucleolar organizer region variant as a risk factor for Down syndrome Am. J. Human Genet. 37(6): 1049-61 1985.
- 18- Lever WF, Lever-Schaumburg G.: Histopathology of the skin. Philadelphia, J.B. Lippincott Company. pp 554-555 ed. 6, 1983.
- 19- Lischwe MA., Smetana K., et al.: Protein C23 and B23 are the major nucleolar silver staining proteins. Life Sci 25: 701-708, 1979.
- 20- Mehregan AH., Hashimoto K., Rahbari H.: Eccrine adenocarcinoma A clinicopathologic study of 35 cases. Arch. Dermatol 119: 104-114, 1983.
- 21- Mishima Y. and Morioka S.: Oncogenic differentiation of the intraepidermal accrine sweat duct: Eccrine poroma, eccrine, poroepithelioma and porocarcinoma. Dermatologica 138: 238-250, 1969.
- 22- Murty VVVS., Mitra AB., et al.: Nucleolar organizer regions in patients with precancerous and cancerous lesions of the uterine cervix. Cancer Genetics and Cytogenetics 18: 275-279, 1985.
- 23- Ochs RL., Lischwe M., O'Leary P., Busch H.: Localization of nucleolar phosphoproteins B23 and C23 during mitosis. Exp. Cell. Res. 146: 139 1963.
- 24- Pinkus H., Mehregan AH.: Epidermotropic Eccrine Carcinoma. Arch. Dermatology 88: 164-172, 1963.
- 25- Ploton D., Menager M., et al.: Improvement in the staining and in the visualisations of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. Histochem. J. 18: 5-14, 1986.
- 26- Ploton D., Thiry M., Menager M., et al.: Behaviour of nucleolus during mitosis. A comparative ultrastructural study of various cancerous cell lines using the Ag-NOR staining procedure. Chromosoma 95 (2): 95-107, 1987.
- 27- Santa Cruz DJ.: Sweat Gland Carcinoma: A comprehensive review. Seminars in Diagnostic Pathology. 4 (1): 38-74, 1987.
- 28- Shaw M., McKee PH., Howe D., et al.: Malignant eccrine poroma: A study of the twenty-seven cases. Br. J. Dermatol. 107: 675-680, 1982.
- 29- Smith PJ., Skilbeck N., Harrison A., Crocker J.: The effect of a series of fixative on the Ag-NOR technique. J. Pathology 155: 109-112, 1988.
- 30- Turner J.J., Maxwell L., Bursle ICA.: Eccrine porocarcinoma: A case report with light microscopy and ultrastructure. Pathology 14: 469-475, 1982.
- 31- Underwood JCE., Giri DD.: Nucleolar organizer regions as diagnostic discriminants for malignancy. J. Pathol. 155: 95-96, 1988.
- 32- Zatepina O., Hozak P., Babadjanyan D., Chentsov Y.: Quantitative ultrastructural study of nucleolus-organizing regions at some stages of the cell cycle (Go period, G2 period, mitosis). Biology of the Cell 62: 211-218, 1988.