

BAZAL HÜCRELİ EPİTELYOMANIN ULTRASTRÜKTÜREL YÖNDEN İNCELENMESİ

Memduh ALTAÇ

*İstanbul Üniversitesi, Edirne Tıp Fakültesi,
Morfoloji Kürsüsü, Fatih - İstanbul.*

Ö Z E T

Bazal hücreli epitelyomanın ultrastrüktürel incelenmesini yaptık. Hücre zarlarının yer yer haraplandığını gördük. Hücrelerin çekirdekleri yuvarlak ve ovaldi. Çekirdek/Sitoplazma oranı artmıştı. Zengin kromatine karşın çekirdek zarı seçilebiliyordu. Bazı olgularda ise zarı göremedik. Mitokondrilerde artış ve degenerasyon vardı. Matriksin elektron yoğunluğu artmış ya da azalmıştı. Golgi cihazı olgularımızda görülmekteydi. Granüllü endoplazmik retikulum kısmen dilate ve orta derecede elektron yoğunluğu artmış granülleri içeriyordu. Ribozomlar normal, lizozomlar ise artmıştı. Melanin granüllerinde bir azalma görülmekteydi. Hücrelerarası alan artmıştı. Desmozomlar normal yapılarında fakat sayıca azalma gösteriyordu. Hemidesmozomlar mevcuttu. Pinostatik veziküller izlenebiliyordu. Dermada iltihabi hücrelerden lenfosit gözeledik.

GİRİŞ

Bazal hücreli epitelyoma üzerinde bugüne değin ışık mikroskobu düzeyinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Buna karşın olanaklarımız ölçüsünde yaptığımız kaynak taramalarında Türkiye'de bu tür bir çalışmaya rastlayamadık. Esasen dış ülkelerde de aynı konu üzerinde ultrastrüktürel çalışma son derece azdı^{1,8,27,28}.

Bu nedenle bazal hücreli epitelyomanın Elektron mikroskobik incelenmesine gereksinme duyduk.

HİSTOGENEZİS VE TARİHÇE

1900 yılında *Krompfecher*¹¹ bazal hücreli epitelyomanın, derinin en fazla görülen malign tümörlerinden olduğunu söylemiştir. Bu tümörün histogenezi hala tartışma konusudur. Bundan ötürüde çeşitli isimler altında anlatılmaktadır. Örneğin, Bazal hücreli epitelyoma, Basalioma, Nonkornifiye epitelyoma, Rodent ülser, Rodent kanser, Adneksal karsinoma, Kıl matriks karsinoması ve Trikona deri karsinoidi gibi.

1928 yılında *Montgomery*¹⁵, *Willis*²⁶, *Teloh ve Wheelock*²¹ bazal hücreli epitelyomanın esas olarak epidermisen bazal tabakasından kaynaklandığını, sadece bir kaç olguda kıl folikülleri ve yağ bezlerinden geliştiğini söylemişlerdir.

*Pinkus*²⁰ ve *Zackheim*²⁷, derivasyonun epidermal bazal hücrelerin dış foliküler kök yaprağından, İfundubulumda ve kıl folikülünün diğer parçalarından olduğunu düşünmüşlerdir. *Melcer* ve *Cseplak*¹⁷ ile *Von Scoot* ve *ark*²⁴ ise, hadisenin sadece epidermal orijinli olduğunu iddia etmişlerdir.

*Lever*¹², süperfisyal bazal hücreli karsinomanın, epidermisten kaynaklandığını, buna karşın diğer tiplerin embriyonik hayatta yağ bezleri ile koku bezlerine farklılaşan primer epitelyal germden kaydedildiğini bildirmiştir. *Dubreuilh* ve *Auche*⁵, bunların bir pilosebase folikül orijinli olduğuna ağırlık vermiştir. 1910 yılında *Mallory*¹⁵ ve 1933 ve *Favre*⁶ bazal hücreli karsinomanın, kıl folikülü, ter ve yağ bezlerinden kaynaklandıklarını söylemişlerdir.

*Miescher*¹⁶, ise bunların ter bezlerinin kanallarından kaynaklandığını bildirmişlerdir. *Haytron*⁸, tümörün yağ bezleri ve kıl foliküllerinden *Wallace* ve *Halpert*²⁵, ise kıl kesesinden geliştiğini iddia etmişlerdir. 1877 de *Connheim*³, bu tümörün embriyonik hücrelerden geliştiğini söylemesi ile bu sava uygun olarak *Lever*¹² tümör hücrelerinin primer epitelyal germlerden kaynaklanan embriyonik hücreler olduğu kanısına varmıştır. 1962 senesinde *Pierard* ve *Kint*¹⁹, bazal hücreli epitelyomadaki hücrelerle, gelişkin normal insan epidermisenin bazal hücreleri arasında herhangi bir ultrastrüktürel fark gözleyememişlerdir. *Zellickson*'un da²⁸ görüşü aynı doğrultudadır. 1968 senesinde *Lever* ve *Hashimoto*¹⁴, gelişmemiş tümör hücrelerinin, embriyonik epidermisen gelişmemiş bazal hücrelerine ve kısmen de primer epitelyal germ hücrelerine benzediğini söylemişlerdir.

ETYOLOJİ

Bu tümörün etyolojisine baktığımızda aşağıdaki tablo ile karşılaşırız:

Yeri:	Hazırlayıcı Etkiler:	Premalign şartlar - Lezyonlar:
Deri	— Güneş ışınları	Yanık nedbeleri
	— Sarışın ten	Arsenik keratozisi
	— Radyasyon	Senil keratozis
	Arsenik, katran ve petrol bileşiklerine ile ilişkili olmak	Lökoplakia
		Birleşik Nevus
		Katı nevus
		Xeroderma pigmentosum
		Cilt boynuzları
		Bowen hastalığı

Bu tümör, büyük bir olanakla kılı deri üzerinde görülür. Avuç içleri ve ayak tabanlarında görülmesi çok enderdir. Yüz, özellikle preorbital bölge en doğal lokalizasyon yeridir. Mukoz membranlar hiçbir zaman etkilenmezler. Genellikle tek bir lezyon halinde ortaya çıkarlar, ancak birkaç lezyonun ardarda belirmesi sık değildir. Genellikle metaztas yapmazlar. *Binkley* ve *Rauscholz*² metaztazlı 42 olgu yayınlamışlardır. *Cotran*⁴, tarafından tedavi edilen olguların 7 sinde regional lenf bezlerinde, 2 sinde ise akciğerde metaztaz görülmüştür.

KLİNİK GÖRÜNÜMÜ

Bazal hücreli epitelyomanın klinik görünümüne göre tiplerinin sadece isimlerini vermekle yetineceğiz¹².

- 1 — Nodüllü ülseratif tip
- 2 — Pigmentli tip
- 3 — Fibröz tip
- 4 — Süperfisyal tip
- 5 — Premalign fibroepitelyoma
- 6 — Nevoid tip
- 7 — Linear bazal hücreli nevus

HİSTOPATOLOJİSİ

Bazal hücreli epitelyomalar karakteristik histopatolojik özellikler taşırlar. Değişik büyüklükte lobül ve kordonlardan oluşan kanser hücrelerine dermada da rastlanır. Bazılarınca bazalioma diye tanımlanan bu hücrelerin geniş, oval veya uzamış bir çekirdek ile daha az oranda sitoplazması vardır. Sitoplazma çok az yer tuttuğundan çekirdek, simplazmit bir kitle içinde gömülmüş gibidir. Kuvvetli bazofil boyanırlar. Tümörün karakteristik görünümünden birisi hücrelerin periferine doğru palizad tarzında dizilmeleridir. Tümör lobülleri çoğu kez üzerlerini örten epidermise veya pilosebase foliküllere birleşmeler gösterir ⁶.

Bu tümörde, çekirdek bir oranda uniform olup anaplastik görünümü yoktur. Böylelikle metataz yapmış olanlarında bile, büyüklük ve boyanma şiddetlerinde bir fark göstermez. Anormal mitozlara rastlanmaz, rastlansa bile klinik tablo aynıdır.

Bağ dokusu stroması tümörle birlikte gelişir. Tümöre yakın stroma, müsinoz karakterde olup, metakromatik boyanma özelliği gösterir. Bu tümör için diğer karakteristik bir özellik, müsinoz karakterli stromanın tesbit ve dehidratasyon sırasında içerdiği müsinin büzülmesi sonucu çevrelediği tümör hücreleri adalarında ayrılmalara göstermesidir.

Histolojik olarak iki grupta incelenir. a) Diferansiye b) İndiferansiye

İki grup arasında kesin bir sınır çizilemez. Hiç diferansiyasyon göstermeyenlere solid tip, kıl yapısına uygun değişenlere kerotetik, yağ bezine uygun değişene kistik ve koku ve ter bezine uygun değişenlere ise adenoid tip denir. Histolojik olarak pek çok değişen tipi olmasına karşın biz en sıklıkla rastlanılanların isimlerini sıralayacağız.

- a) Solid tip
- b) Keratotik tip
- c) Kistik tip
- d) Adenoid tip
- e) Nodüllü ülseratif tip
- f) Pigmentli tip
- g) Fibröz tip

- h) Süperfisyal tip
- i) Pinkus tümörü
- j) Nevoid tip
- k) Lineer bazal hücreli nevus
- l) Borst - Jadassohn'un intraepidermal epitelyoması
- m) Bazal - Skuam hücreli epitelyoma
 - Mikst tip
 - Intermedial tip
- n) Mikst karsinoma

GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik görünümü bazal hücreli epitelyomaya benzeyen olgular eksizyon biopsisi ile çıkartılıp Işık ve Elektron mikroskopları için ayrı tesbit eriyiklerine alındılar.

Elektron mikroskopu için alınan parçalar ön tesbitleri için fosfat tamponlu ve pH 7,4 olan Glutaraldehide kondu. 1,5 saat bu eriyikte tesbit edilen parçalar, bir gece pH 7,4 olan fosfat tamponda yıkandı. Parçalar bunun içindeyken 1 mm³ lük kısımlara ayrıldı. Daha sonra son tesbitleri için %1 lik OsO₄ de 1 saat bırakıldı. Aseton ile dehidrate edilerek Westopal'e gömüldü.

Işık mikroskopunda Patolojik Anatomi Kürsüsünce bazal hücreli epitelyoma tanısı konan parçaların Elektron mikroskopu için hazırlanmış blokları seçilerek Reichert UM2 ve Reichert UM3 ultramikrotomlarında kalın kesitler alındı, Metilen mavisi boya ile boyanarak trim için uygun sahalar arandı. İnce kesitler gene aynı ultramikrotomlarında 400 - 600 A° kalınlıkta kesilerek, Uranil asetat ile 1 saat, Kurşun sitrat ile 10 dakika boyanarak kontrast sağlandı. Zeiss EM - 9 ve EM - 10 Elektromikroskopunda incelendi.

BULGULAR

Bazal hücreli epitelyoma olgularımızdaki bulgularımızı şöylece sıralayabiliriz.

Bu tümörde hücre zarı, yer yer yırtılmalar göstermekteydi. Dermo epidermal sınırı oluşturan bazal lamina yer yer kalınlaşmalar göstermekte ve bazı

alanlarda ise devamlılığını kaybedip yırtılmış durumdaydı. (Şekil : 1, 2). Tümör hücrelerinin çekirdekleri yuvarlak ve oval görünümdeydi. Çekirdek normal bazal hücrelere oranla sitoplazma içinde daha fazla yer tutmaktaydı.

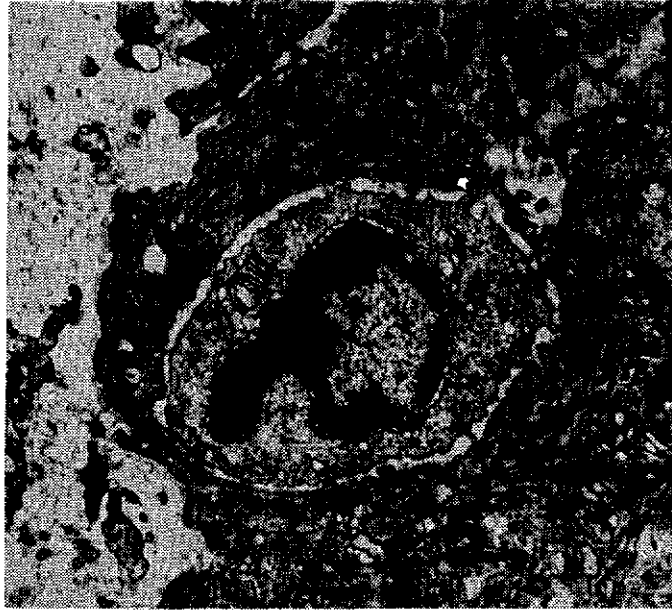


Şekil : 1 Bazal lamina-
da yer yer kalınlaşmalar
ve incelmeler. Bazı alan-
larda yırtılmalar görül-
mekte.

Tesbit :

Glutaraldehid —OsO₄

Büyütme ×28.500



Şekil : 2 Bazal laminanın
bir diğer bölgedeki gö-
rünümü ve epidermisi
infiltrate Lenfositin görü-
nümü.

Tesbit :

Glutaraldehid —OsO₄

Büyütme ×9.500

Çekirdek zarı zengin kromatinli yapısından ötürü bazı olgularımızda net olarak seçilememekte fakat büyük çoğunluğunda net bir görünüm vermekteydi. Çekirdeğin hemen bütün olgularımızda görüldü (Şekil : 3, 4).

Mitokondrilerde artış gözledik. Bunların şekli yuvarlaktan ovale kadar değişebilen bir durumdaydılar. Mitokondriyal matriks bazılarında artmış,



Şekil : 3 Tümör hücre-
sinin çekirdeğinin oval
görünümü, çekirdek/sito-
plazma oranının çekirdek
lehinde artışı

Tesbit :

Glutaraldenid —OsO₄

Büyütme ×4.900

Şekil : 4 Tümör hü-
cresinin çekirdeklerinin
oval görünümü ve çekir-
değin hücre içinde kap-
sadığı alanın artmış
durumu. Ribozomların
dağılışı.

Tesbit :

Glutaraldehid —OsO₄

Büyütme ×25.000



bazılarında da azalmıştı. Mitokondrilerde krista kaybı gözleniyordu. Bazı mitokondriler dejeneré olup bir araya kümelenmişlerdi. Golgi cihazında biraz dilatasyonun dışında normalden bir sapma görmedik (Şekil : 5).

Şekil : 5 Mitokondrilerin artışı, bazılarının kristalarını kaybetmesi. Granüllü endoplasmik retikulumda belirgin dilatasyon. Bazal tarafda hemidesmozomların görünüşü.

Tesbit :
Glutaraldehid —OsO₄
Büyütme ×9.500



Şekil : 6 Aktif bir tümör hücresi. Çekirdek girintili çıkıntılı bir durum göstermekte Granüllü endoplasmik retikulumda dilatasyon.

Tesbit :
Glutaraldehid —OsO₄
Büyütme ×9.500

Granüllü endoplasmik retikulum, genellikle genişlemiş ve orta derecede elektron yoğun granüller içermekteydi (Şekil : 5, 6). Hücrelerarası alan normale oranla artmıştı. Hücreler birbirlerine sitoplazmik uzantılarının yapmış



Şekil 7 : Tonofilamentlerin genel görünümü. Tonofilamentlerde düzensiz sıralanma ve sayıca azalma.

Tesbit :
Glutaraldehid —OsO₄
Büyütme ×28.000

Şekil : 8 Tümör hücreleri arasında melanin granüllerini içeren bir hücre. Granüller normale oranla azalmış, Bazıları fagozomlar tarafından yutulmuş.

Tesbit :
Glutaraldehid —OsO₄
Büyütme ×9.500



olduğu mikrovilluslar aracılığıyla sıkı sıkıya ilişkiydiler. Hücre zarı bu yapılardan ötürü birçok kıvrımlar ve bükülmeler göstermekteydi (Şekil : 5, 6, 9). Desmozomların yapısı normaldi ancak sayılarında bir azalma izleniyordu (Şekil : 7, 10), Bazal hücrelerin dermal taraflarında hemidesmozomlar görülmekteydi (Şekil 5).

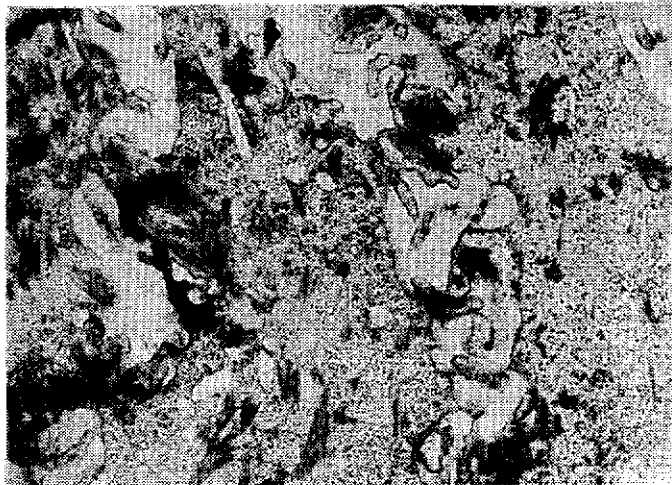


Şekil : 9 Hücre zarının girintili ve çıkıntılı hali. Mikrovilluslar artmış.

Tesbit :

Glutaraldehid —OsO₄

Büyütme ×9.500



Şekil : 10 Desmozomların görünümü. Sayıları azalmış buna karşın yapısal bir bozukluk göstermemektedir. Ribozomların dağılımı görülmekte.

Tesbit :

Glutaraldehid —OsO₄

Büyütme ×16.000

Tonofilamentler düzensiz bir sıralama göstermekte, sayılarında ve tonofilament demetlerinde belirgin bir azalma izlenmekteydi (Şekil : 7). Hücre içinde pinostatik vaziküller görülmüyordu. Melanin granüllerinin bulunmasına karşın sayıları azalmıştı. Bu granüllerin bir kısmı fagozomlar tarafından yutulmuştu (Şekil : 8). Ribozomlar hemen hemen her olgumuzda görüldü, bunlarda normalden bir farklılık gözlemediğimiz (Şekil : 3, 4, 10).

Dermaya indiğimizde iltihabi hücrelerden yalnızca lenfosit gözdük. Bir olgumuzda lenfosit bazal tabakaya infiltre olmuştu (Şekil : 2, 11). Makrofajlarda ise Lizozom ve fagozom artışı görülmüyordu (Şekil : 11).



Şekil : 11 Dermada Makrofaj ve Lenfosit. Makrofajda lizozom ve fagozomların artışı.

Tesbit :

Glutaraldehid —OsO₄

Büyütme ×16.000

Derma epidermal bağlantılarından,

- Bant şeklinde dermal zar ve hemidesmozomlar,
- Dermal zar ve hemidesmozomların değişmesiyle görülen bağlantılar şeklinde yapıları gördük⁹.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Olanaklarımız ölçüsünde taradığımız kaynaklardaki bulgulara kendi bulgularımızı karşılaştırdığımız zaman genellikle pek fazla bir ayrıcalık görmedik. Ancak dikkatimizi çeken durum araştırmacıların aynı konu üzerinde kesin birleştikleri bulguların çok az olduğuydu. Tartışmaya girmeden sonuç

olarak Türkiye'de bu konu üzerinde bir çalışmaya rastlayamamış olmamız, tümörün bizim için daha pek çok karanlık noktalarının olduğu savını düşündürmekte olup, ileriki senelerde bu konu üzerinde daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gereğine inanıyoruz.

SUMMARY

ULTRASTRUCTURAL OBSERVATIONS ON THE BASAL CELL EPITHELYOMA

We have done ultrastructural study of the basal cell epitelyoma. We saw that cell membrane in some place have been ruined - seeds of the cells are round and oval. Nucleus/Cytoplasm percentage has rised. We could not see membrane in some events, but in some event though there is a rich kromatine, we could see the membrane of the nucleus. There is rising at the mitochondria, elect on dense of matrix was increased of decreased. Golgi apparatus was been seen. Granular endoplasmic reticulum partly dilated and it has fairly increased electron dence granula. Ribosomes normal, but Lisosomes was increased. Melanin granules have decreased Intercellular areas was increased, but althoug decreased of number of the desmosomes had normal structur. Hemidesmosomes were present. Pinostatic vesicules was also seem. We saw only lenfosit at the rermis.

KAYNAKLAR

- 1 — BRODY I.: *Contributions to the histogenesis of basal cell carcinoma.* J. Ultrasturcture research. **33**, 60, 79 (1970).
- 2 — BINKLEY G.W. and RAUSCHKOLB R.R.: *Basal cell epithelyoma metastasing to lymphnodes.* Arch. Derm. **86**, 332 (1962).
- 3 — COHNHEIM R.: *Vorlesungen über allgemeine Pathologie.* Hirschwald, Berlin (1877).
- 4 — COTRAN R.S.: *Metastazing basal cell carcinoma.* Cancer, **14**, 1036 (1961).
- 5 — DUBREUILH N. and AUCHE B.: *Ann. Dermato Syphiliger.* **32**, 705 (1901).
- 6 — FAVRE M. JOSSERAND A. and MARTIN J.F.: *Novella proctigue Dermatol.* **6**, 693 (1972).
- 7 — GRAHAM S.H. JOHNSON W.C. and HELFING E.B.: *Dermal Pathology.* **23**, 555 - 556 (1972).
- 8 — HAYTRON S.R. and Friends.: *Amer. J. Cancer* **15**, 1931 (1969).
- 9 — ISHIBASHI A. and Friends: *Electron microscobic study of basal cell carcinoma.* The Journal of Invest Dermatology. 298 - 304 (1971).
- 10 — KOBAYASHI T.: *Dermoepidermal Junction in basal cell carcinoma.* Acta Dermatovener. **50**, 401 - 411 (1970).
- 11 — KROMPHECHER E.: *Beitr. Pathol. Anat.* **28**, 1 (1900).

- 12 — LEVER W.F.: *Arch. Dermatol Syphilol.* **57**, 679 (1948).
- 13 — LEVER W.F.: *Histopathology of the skin* 576 - 593, (1975). J.B. Lippincott Com. Philadelphia.
- 14 — LEVER W.F. ve HARHIMOTO K.: *Proc. Cong. Int. Dermatol* 13 th Vol. **1**. P.3 (1968).
- 15 — MALLORY F.B.: *J. Amer. Med. Ass.* **55**, 1513 (1910).
- 16 — MEISEHER G.: *Schweiz Med. Wochsift.* **79**, 551 (1949).
- 17 — MELCZER N. ve CSEPLAK G.: *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* **212**, 398 (1961).
- 18 — MONTGOMERY H.: *Basal - Squamos cell epithelyoma.* Arch. Derm. Syph. **18**:50 (1928).
- 19 — PIERRARD J. ve KINT A.: *Ann. Dermatol. Syphilingr.* **801**, 121 (1962).
- 20 — PINKUS H.: *A.M.A. Arch. Dermatol Syphilol.* **67**, 598 (1953).
- 21 — TELOH H.A. ve WHEELLOCK M.C.: *Arch. Pathol.* **43**, 447 (1949).
- 22 — *Tıbbi Cerrahi.* El Kitapları Serisi. *Genel ur bilgisi* V 140 (1967), Istanbul.
- 23 — VAN SCOTT E.J. ve ark.: *The epidermis* p. 573 (1964) Academic Press New York.
- 24 — WALLACE S.A. ve HALPERT B.: *Arch. Pathol.* **50**, 199 (1950).
- 25 — WILLIS R.A.: *Pathology of London* (1953).
- 26 — ZACKHEIM H.S.: *3. Invest Dermatol* **40**:283 (1963).
- 27 — ZELICKSON A.S.: *3. Invest Dermatol* **39**:183 (1962).
- 28 — ZELICKSON A.S.: *Ultrastructure of Normal and abnormal skin.* **9**, 185 (1967).