

**AMELOBLASTOMALARDA AGRESSİVİTENİN HİSTOMORFOLOJİK
YÖNDEN İNCELENMESİ****HISTOMORPHOLOGICAL INVESTIGATION OF AGRESSIVITY IN
AMELOBLASTOMAS****TÜLİN OYGÜR¹, ELİF GÜLTEKİN², REYHAN OKŞAK¹****ÖZET**

Ameloblastomalar, lokal ağırsivite özellikleri ile bilinen tümörlerdir. Bu çalışmada 3 tanesi nüks olmak üzere 13 ameloblastoma vakası histolojik ve histokimyasal özelliklerine bakarak ağırsivite yönünde değerlendirilmiştir. Yapılan periodic acid-Schiff (PAS), diastazlı PAS, alcian blue (AB) / PAS (pH 2,5), müsin, van Gieson ve Gomori'nin retikülün boyamalarında parankim / stroma ilişkisine bakarak tümör parankiminin infiltratif büyüme, tomurcuklanarak büyüme ve kıvrımlanarak büyüme şeklinde alternatif büyüme paternleri sergilediği bulgularıdır. Özellikle folliküler ve bazal hücreli ameloblastoma tiplerinde tümör parankimi komşuluğundaki mezenchimın indüktif etki aldığı yönünde histokimyasal bulgular elde edildi.

Anahtar kelimeler : Ameloblastoma; ameloblastomaların histokimyasal ve histolojik özellikleri

SUMMARY

Ameloblastomas are odontogenic tumors with their well-known local ağırsivity. In this study 13 cases of ameloblastomas, of 3 are recurrent cases, are evaluated according to their histological and histochemical features. Periodic acid-Schiff (PAS), PAS with diastase, alcian blue (AB) / PAS (pH 2,5), mucicarmine, van Gieson and Gomori's reticulin stain revealed that tumour paranchyme has shown alternative growth patterns as infiltrative, budding and folded growth. Particularly, in follicular and basal cell ameloblastomas, mesenchyme adjacent to tumour paranchyme exhibited histochemical findings suggesting an inductive effect coming from tumour cells.

Key words : Ameloblastoma; histochemical and histological features of ameloblastomas.

¹ Doç. Dr. GÜ Dış Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Üstün Uzman

² Dr. GÜ Dış Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Bilim Dalı

³ Dt. GÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Oral Patoloji Doktora Öğrencisi

GİRİŞ

Ameloblastoma, odontoma hariç bırakılırsa, en çok rastlanan odontojenik tümördür¹. Odontojenik orijinli benign epitelyal tümör olarak tanımlanmakla birlikte, lokal olarak ağırsif davranması ve nüks etme eğilimi göstermesi nedeniyle klinisyen ve patoloğların sürekli ilgisini çekmektedir.

Ameloblastoma embriyonik, morfolojik ve hatta biyolojik davranışıyla bazal hücreli karsinomaya benzetilmektedir. Ameloblastomanın da, çok ender olmakla birlikte meiaslaz yaptığı bilinmektedir. Ağırsif biyolojik davranışı nedeniyle bazı yazarlar ame-

loblastomayı "borderline tümörler" sınıfına sokmuşlardır¹⁻⁶.

Son yıllarda tanımlanan unistik ameloblastoma ve desmoplastik ameloblastoma dışında, ameloblastomalar folliküler, pleksiform, akantotik, granüler ve bazal hücreli olarak adlandırılan histolojik tiplere ayrılırlar. Birçok vakada birkaç histolojik tip birarada izlenir. Histolojik tipin klinik ve prognostik öneminin bulunmadığı belirtilmektedir⁷.

Bu çalışmada tümör biyolojisinde stromanın da etken olduğu görüşünden yola çıkarak, bir seri ameloblastoma vakası parankim / stroma ilişkisi açısından araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada G.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1990-1996 yılları arasında "ameloblastoma" tanısı almış 13 vaka incelendi. Hazırlanan yeni kesitlerde glikoproteini göstermek ve ayrıca glikojen varlığını saptamak için PAS (periodic acid-Schiff) / diastazlı PAS; epitelial ve mezeneşimal mütisini göstermek için Mayer'in müccarmine boyaması; mütisin içeriğinin deki hiyalüronik asiti saptamak için alcian blue (AB) / PAS (ph.2,5); bazal membran ve bağ dokununun retikülün lifleri için Gomori'nin retikulin boyaması ve matür kollajeni göstermek için van Gieson özel boyamaları uygulandı. Vakalar klinik özellikleri ve makroskopik mikroskopik bulguları ile kaydedildi. Özel boyamalarla saptanan bulgular tartışıldı.

BULGULAR

Tablo I'de 13 ameloblastoma materyalinin klinikopatolojik bazı özellikleri topluca verilmiştir.

Vakaların bazı klinikopatolojik özelliklerine bakıldığında (Tablo I):

- Serimizde 3 nüks bulunuyordu. Nüksler 5., 10. ve 27. aylarda ortaya çıkmıştı.
- Onüç ameloblastoma vakasının 9'u makroskopik ve/voya mikroskopik olarak kistik, 4'ü solid tümördü.
- Vakaların histolojik subtiplerine bakıldığında 5'inin pleksiform; 1'inin folliküler; 1'inin bazal hücreli; 1'inin akantolitik (folliküler-akantolitik) tipinde olduğu, kalan 5 vakanın ise 2'si folliküler + bazal hücreli tip; 2'si folliküler + pleksiform tip ve birisi granüler hücreli (folliküler-granüler) + pleksiform tip şeklinde birden fazla subtip içerdiği görüldü.
- İnflamatuar infiltrasyon içeren 4 tümör de kistikti.
- Mitoz yalnız bir nüks vakada, 10 büyük büyütme (X400 büyütmede) alanında 1 mitoz sıklığında saptandı. Diğer vakalarda mitoz izlenmedi.
- Sekiz vakada kistik/solid tümör parankiminden bağımsız, geniş bağ doku stromasının distaline yakın konumda küçük tümör ada veya dizileri izlendi.

Ameloblastomanın histokimyasal özelliklerine bakıldığında:

- Folliküler tip ameloblastomada çok belirgin olmak üzere, bazı tümör adaları çevresinde (periparankimal) hüresiz, dar, hiyalin materyal görüldü. PAS boyamasında bu yapının zengin glikoprotein içeriği izlendi (Şekil 1). Van Gieson-bağ doku boyamasında parlak kırmızı pembe boyanması nedeniyle bu yapının matür kollajen olduğu anlaşıldı.
- Bazen bu matür kollajen içinde veya kollajen / epitel ara yüzünde mütisin (+) ve van Gieson (-) boyanan miksoid yapı izlendi.
- Yer yer tümör hücreleri arasında (intraparankimal) saptanan hiyalin birikimler van Gieson (+) boyandı (Şekil 2).
- Folliküler ve bazal hücreli tip başla olmak üzere, tümör adaları içinde ve stromada yer yer saptanan irili-ufaklı kistik dejenerasyon alanları AB (+) boyandı (Şekil 1).
- Birçok vakada, periferik hücrelerde daha yoğun olmak üzere, stoplazmada PAS (+) / diastaz sensitiv ve granüller izlendi (Şekil 1,3).

Parankim / stroma ilişkisi açısından değerlendirildiğinde :

- Parankimin stroma içindeki yerleşim şeklinde 3 ana patern dikkati çekti:
 1. İnfiltratif büyüme, 2. Tomurcuklanarak büyüme, 3. Kıvrımlaşarak büyüme.
- İnfiltratif büyüme paterni pleksiform tip ameloblastomada izlendi. Özelliği, diğer tiplerde saptanmayan, stromaya uzanan 3-4 sıralı ve sivri-konik sonlanan dizilerin varlığıydı. Bu dizilerde PAS ve retikulin boyamalarında kesik paternde bazal membranla çevrelenmenin olduğu görüldü (Şekil 4). Bu diziler çevresinde subepitelial hiyalin materyal yoktu.
- Folliküler tip ameloblastomada izlenen tomurcuklanarak büyüme paterninde, parankimin stromaya doğru oluşturduğu her tomurcuklanma komşulu-

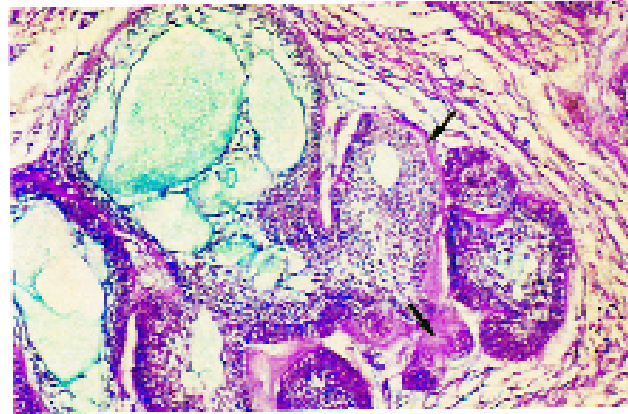
Tablo 1. Vakaların kliniko-patolojik bulguları [N(1) 1 no.lu vakanın, N(6) 6 no.lu vakanın, N(9) 9 no.lu vakanın nöksü].

Vaka	kistik/solid neoplazi	histolojik subtip	inflamatuar infiltrasyon	mitoz	bağımsız odaklar
1	kistik	pleksiform	+	-	+
2 N(1)	kistik	pleksiform	-	10/1*	-
3	kistik	pleksiform	-	-	-
4	kistik	pleksiform	-	-	-
5	solid	folliküler/akantotik	-	-	-
6	kistik	folliküler/granüler/pleksiform	+	-	-
7	kistik	bazal hücreli tip	-	-	+
8 N(6)	solid	folliküler	-	-	+
9	kistik	pleksiform/folliküler	+	-	+
10	solid	folliküler/bazal hücreli tip	-	-	+
11 N(9)	solid	folliküler/pleksiform	-	-	-
12	kistik	pleksiform	+	-	+
13	kistik	folliküler/bazal hücreli tip	-	-	+

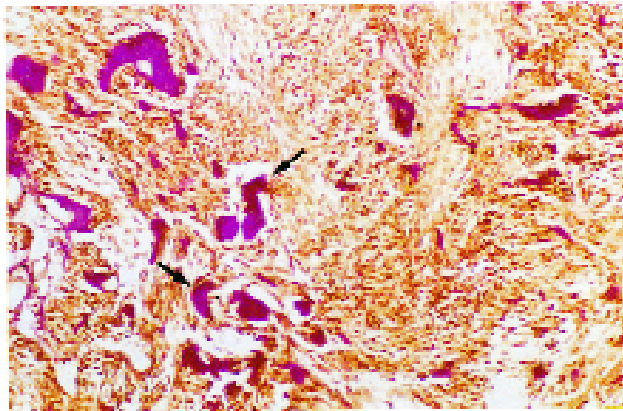
N : Nöks * 10 büyük büyüme alanında

gunda stromanın AB (+), gevşek, miksoid karakter gösterdiği dikkati çekti (Şekil 3).

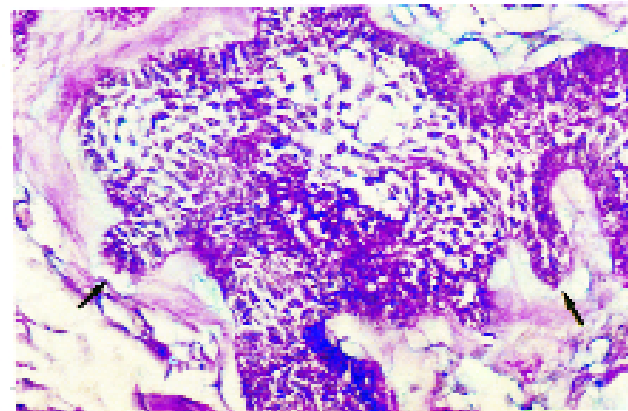
Kıvrınımlaşarak büyüme paterni bazal hücreli ameloblastoma tipinde izlendi. Özellikle retikulin ve van Gieson boyanmalarında, parankimin, çok dar bir stromal çatıya yaslanarak, üst üste yığılmalar ve kendi içine kıvrımlar oluşturma eğilimi dikkati çekti (Şekil 5). Ayrıca, parankim / stroma arayüzünde artifisyel kleft oluşumu gözlemlendi.



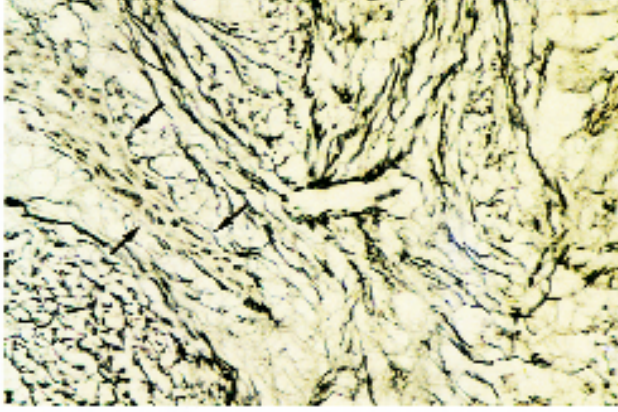
Şekil 1. Folliküler tip ameloblastomada tümör adaları çevresindeki hücresiz hijalin materyal ve eşitlik içinde kistik dejenerasyon alanları (ok) [x 200, AD (pH 2.5) / PAS].



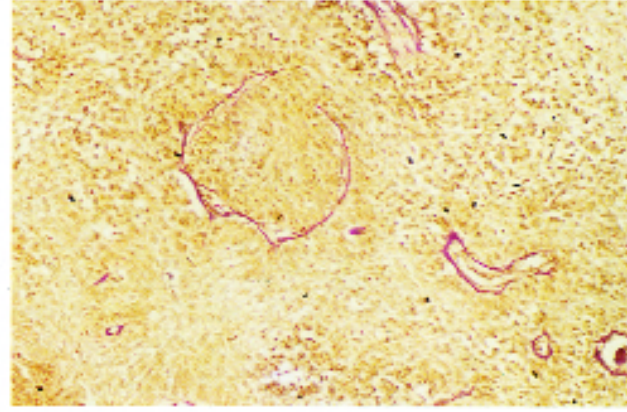
Şekil 2. Tümör hücreleri arasında matris kolajen olduğu belirtilen hücreli birimler (ok) (x 200, van Gieson).



Şekil 3. Özellikle periferik tümör hücrelerinde PAS (+) glikojen granülleri; tümör adasından uzanan lenfositik alanlar kompartımanında miksoid (ok) doku (ok) [x 400, AD (pH 2.5) / PAS].



Şekil 4. Siromaya uzanan epitel dizilerinde (ok) kesik paternde bazal membran yapısı (x 400, Gomori's reticuline).



Şekil 5. Bazal hücreli tip ameloblastomada tümör parankiminin stromal çabıyla birlikte kendi içinde kıvrımlar oluşturması (ok) (x 200, van Gieson)

TARTIŞMA

Ameloblastoma, yerinde bırakıldığında yavaşça fakat inatçı şekilde büyümesini sürdüren bir tümördür. Radikal yaklaşımla tedavi edilmedikçe, bir olasılıkla, residiv kalan tümör dokusunun büyümesini sürdürmesi nedeniyle, "nüks" etme özelliği taşır⁶. Onüç vakanın 6'sında saptadığımız, arada geniş stromal bağ doku bırakarak, ana tümör parankiminden bağımsız veya uzaklaşmış gibi duran, kitle distalindeki tümör adalarının varlığı, tümörü çevreleyen geniş stromal bağ dokunun, tümörün tümüyle oksize edildiğini telkin etmede yanıltıcı olduğunu ve dolayısıyla geride residiv tümör dokusunun bırakılabileceğini bir kez daha göstermiştir.

Bu çalışmada, ameloblastomalardaki sekonder inflamasyonun tümörün kistik özelliği ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yanısıra, 3 nüks vakanın primer tümörlerinin kistik yapıda olması, kistik ameloblastomaların nüks potansiyelinin ayrıca değerlendirilmesi gereğini telkin etmiştir.

Ameloblastomanın odontojenik epitel dokulardan köken aldığı kabul edilmekle birlikte, gerçekte ameloblast yönünde diferansiye hücrelerden oluştuğu konusu tartışmalıdır⁶. Enamel proteinleri olarak izole edilen amlogeninin ve enamelin'in odontojenik tümörlerdeki varlıklarını araştıran bir çalışmada, ameloblastomada her iki proteinin de bulunmadığı saptan-

mış ve ameloblastoma hücrelerinin bu proteinleri üretemeyecek kadar immatür oldukları yorumuna gidilmiştir⁶. Ameloblastoma ve bazal hücreli karsinomada epitelial diferansiyasyon antijenleri ve lectin histokimyasal profilinin şaşırıcı benzerlik gösterdiği, yanısıra, ameloblastoma hücrelerinin az diferansiye epitel hücresi markerlerini eksprese ettikleri bildirilmiştir⁶. Bu bilgiler ameloblastomanın, farklılaşma faaliyetinin durmuş olduğu (diferansiyasyon arresti gösteren) hücrelerden oluştuğu görüşünü yaygınlaştırmaktadır.

Diaslazlı PAS boyamasında izlediğimiz intrastoplazmik glikojen granülleri, ameloblastomanın, yüksek mitotik aktivitesi ile bilinen ve sıklıkla glikojen içeren dental lamina (artıklarından) orijinlenebileceği görüşünü⁶ desteklemektedir.

Mitotik figürlerin çokluğu, sıklıkla, hızlı büyümenin ifadesi olarak kabul edilir. Oysa, yüksek mitotik aktivite gösteren bazı periferel ameloblastoma vakalarında nüks bildirilmemiş, buna karşın malign değişimin saptandığı bir vakanın orijinal tümöründe hiç mitozun bulunmadığı belirtilmiştir⁶. Serimizde miloz izlediğimiz tek vaka, kürelajı izleyen 5.ayda kitle büyümesi ile gelen vakadır. Buna karşın, diğer 2 nüks vaka dahil, hiçbir tümörde milozun izlenmemiş olması, ameloblastomanın ağırsivitesini değerlendirmede mitotik figürün güvenilir bir kriter olmayacağını düşündürmüştür.

Çalışmamızda tümör parankiminin tümör stroması içinde büyümesini sürdürdüğü ve beraberinde stromal büyümeyle de indüklediği ile uyumlu morfolojik ve histokimyasal bulgular elde ettik. Bu anlamda, klasik ameloblastoma histolojik saptıklarına tamamen uyan formlarda, infiltratif, tomurcuklanma ve kıvrımlaşma şeklinde 3 büyüme patterni dikkatimizi çekti. Bu bulgumuzu Nakamura ve arkadaşlarının⁴ bulgularıyla karşılaştırdık. Bu araştırmacılar büyüme karakteristیکlerini değerlendirmek için ameloblastomaları tümör parankiminin en dış (periferal) hücrelerinin tipine göre 3'e ayırmışlardır: kubik hücreli tip, kolunlar hücreli tip ve bazal hücreli tip. İlginç olarak, küçük hücreli tip pleksiform ameloblastomaya, kolunlar hücreli tip folliküler ameloblastomaya ve bazal hücreli tip ise bazal hücreli ameloblastomaya karşılık gelmiştir. Biz de saptadığımız büyüme patternlerinin bu 3 ameloblastoma subtipine uyduğunu gördük. İster çalışmamızdaki gibi parankim/stroma arayüz özelliklerini bakarak, isterse de Nakamura ve ark.⁴ gibi periferal hücrenin morfolojisine bakarak ayırım yapmaya gidilsin, sonuç değişmemekte ve 3 ana subtip ortaya çıkmaktadır. Denenebilir ki, tümörün stroma içindeki dizaynı periferal hücrenin karakteristikleri ile belirlenmektedir.

Ameloblastomada büyümenin periferal hücre aktivitesine bağlı olduğunu düşündüren birçok çalışma vardır. Hücrede apoptozisi inhibe eden ve dolayısıyla hücre büyümesi lehine değerlendirilen bcl 2 proteini ekspresyonunu 25 ameloblastoma vakasında inceleyen Mitsuyasu ve ark.², bu proteini pleksiform ve folliküler tiplerin periferal hücrelerinde, bazal hücreli ameloblastomada ise hücre tabakalarının büyük kısmında saptamışlardır. bcl 2 proteini, organogenez ile ilgili olarak fetal dokularda ve özellikle epitelyo-mezenşimal etkileşimin olduğu alanlarda eksprese olan bir proteindir.⁵ Biz de histokimyasal boyamalarda, ameloblastomalarda parankim / stroma ara yüzünde odontogenezin ekto mezenşimal etkileşimini telkin eden indüklif etkiyi izledik. Pleksiform tipde saptadığımız, stromaya doğru sivri veya konik formda uzanan tümör hücre dizilerinin çevresinde retikulin pateminin kesikli olması, bunların, tam gelişmiş bazal membran yapısının henüz oluşmadığı proliferatif ve infiltratif diziler olduklarını düşündürmekle birlikte, bu diziler çevresinde PAS (+) hiyalin bükiminin bulun-

ması tümör parankimi komşuluğunda indüktif etkiyi telkin eden bir bağ doku üretiliminin olmadığını gösterir. Folliküler tip ameloblastomada ise, tümöre genel morfolojik karakterini kazandıran folliküler parankim adalarının birçoğunda, stromaya doğru uzanan "tomurcuklanma"ların varlığı ve bunların çevresinde miksoid karakterde immatür bağ dokunun yer alması, tümör parankiminin stroma içinde büyümeyle sürdürdükünü ve beraberinde non-tumoral mezenşim hücrelerinde ekstrasellüler matris üretilimini stimüle ettiğini düşündürdü. Bazal hücreli ameloblastomada, retikulin ve van Gieson boyamalarında ancak gözle nebilen son derece dar stromal çatının, kıvrımlı, geniş tabakalar oluşturan bazaloid hücreleri küçük organoid yapılarla ayırmasını, tümör hücrelerinin, stromal çatıyla birlikte, odontogenezin erken dönemindeki organize odontojenik epitel proliferasyonunu taklit etmesi olarak yorumladık. Mitsuyasu ve ark.² da, hücre tabakalarının tümüyle bazal hücrelerden oluştuğu tümör adalarında bcl 2 ekspresyonunun yalnız perifer hücrelerde değil, diffüz olduğunu bulmuşlardır ve bazal hücreli tipin odontojenik stem hücre karakterini taşıyan en immatür hücre tipini içerdiğini öne sürmüşlerdir.

Onçüti ve ark.¹, 24 folliküler ve 30 pleksiform ameloblastomada, çoğalma siklusuna girmiş hücreyi belirleyen Ki-67 antijeni ekspresyonuna bakmışlar ve, folliküler ameloblastomalarda Ki 67 ekspresyonunun pleksiform tipten anlamlı düzeyde fazla olduğunu bulmuşlardır. Bu araştırmacılara göre, folliküler tip ameloblastomanın daha yüksek nükleer potansiyeli taşıdığını öne süren görüşler dikkate almaya ve incelemeye değer gibi durmaktadır. Birçok farklı epitelyal patolojide epitelin büyüme "ıştahr" olarak yorumlanan epitel bazal tabakasındaki tomurcuklanma (bud- ding), folliküler ameloblastomada izlediğimiz ve epitelyal büyümenin yanında mezenşimal büyümeyle de indüklediği izlenimi veren bulgumuzdu.

Bunlar dışında, van Gieson boyamasında matür kollajen olduğunu saptadığımız periparankimal hücresiz zonun ve intraparankimal gibi duran küçük birimlerin varlığı da gerek parankim çevresinde, gerekse parankim içinde, kendini yer bularak, tümör stromasının sürekli üretimde olduğu ve dolayısıyla, ameloblastomadaki kitle gelişiminde stromanın da önemli olduğu izlenimini verdi.

KAYNAKLAR

1. Baden LR, Doyle JL, Peirella V. Malignant transformation of peripheral ameloblastoma. *Oral Surg*, 75: 214-7, 1993
2. Leffler HP, Wanke RA, Cleary ML. Expression of bcl-2 in fetal tissues suggests a role in morphogenesis. *Am J Pathol*, 142: 743-53, 1997
3. Mitsuyasu T, Harada H, Higuchi Y, Kimura K, Nakamura N, Katsuki T, Kubota F, Itoyoshima K, Ohishi M. Immunohistochemical demonstration of bcl-2 protein in ameloblastoma. *J Oral Pathol Med*, 26: 345-8, 1997.
4. Nedelceva V, Whitaker SR, Waldron CA. Expression patterns of epithelial differentiation antigens and lectin-binding sites in ameloblastomas: a comparison with basal cell carcinomas. *Human Pathology*, 24: 49-57, 1993
5. Nakamura N, Higuchi Y, Sasaguri M, Hasegawa H, Tashiro H. Immunohistochemical evaluation of proliferating cell nuclear antigen in ameloblastomas. *J Oral Maxillofac Surg*, 40: 509-13, 1994
6. Neville HW, Hamm LD, Allen GM, Dawson JE. *Oral & Maxilofacial Pathology*, WB Saunders Co., Philadelphia, 1995.
7. Ong'udi MN, Ginchley AI, Howells GL, Williams DM. Ki 67 antigen in ameloblastomas: correlation with clinical and histological parameters in 54 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 26: 378-9, 1997
8. Podman RS, Keegan BP, Spantor CJ, Patterson III. Peripheral ameloblastoma with unusual mitotic activity and conflicting evidence regarding histogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*, 52: 182-7, 1994.
9. Saku T, Okabe H, Shimokawa H. Immunohistochemical demonstration of enamel proteins in odontogenic tumors. *J Oral Pathol Med*, 21: 113-9, 1992.

Yazışma adresi
Dr. Tülin OYGÜR
GÜ Dişhekimliği Fakültesi
Oral Patoloji Bilim Dalı
06510 Tınck - Ankara