

# YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİNDE MAST HÜCRESİNİN VARLIĞI VE ÖNEMİ

Dr. Sezer KULAÇOĞLU (\*), Dr. Sibel ORHUN (\*\*), Dr. İlhan BEBİTOĞLU (\*\*\*)

**ÖZET:** Mast hücrelerinin çeşitli neoplazmalarla birlikteliği tanımlandıktan sonra bu hücrelerin fonksiyonlarına yönelik bazı spekülasyonlar yapılmıştır. Yumuşak doku tümörlerinde, bazı histolojik tiplerin mast hücresi içermeye eğilimlerinden ve zaman zaman mast hücresi varlığı ve yoğunluğunun ayırıcı tanıda faydalı olabileceğinden bahsedilmektedir. Bu çalışmada 40 yumuşak doku sarkomu ile 10'ar adet nörofibroma ve schwannoma olgusu toluidin blue ile boyanarak tümör içindeki mast hücreleri sayıldı. Mast hücrelerinin yoğunluğunun sarkomalarda tümör grade'i, diferansiyasyonu, nekroz derecesi, mitoz sayısı sellülarite, damarlanma, mikzoid ve kollajen matriks miktarı ile ilişkisi incelendi. Mast hücrelerinin histolojik tiplendirme açısından değeri, ayrıca benign ve malign periferik sinir kılıfı tümörlerinin ayırımında ve nörofibroma ile schwannomanın ayırıcı tanısındaki önemi tartışıldı.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Mast hücreleri, yumuşak doku tümörü.

**SUMMARY:** After the demonstration of mast cells in association with various neoplasms, some speculations have been made about the functions of these cells. In soft tissue sarcomas, it is believed that some histological types have a tendency to contain more mast cells than others. In this study, mast cells were counted after staining with toluidin blue in 40 soft tissue sarcomas, 10 neurofibromas and 10 schwannomas. The relation of mast cell frequency with tumor grade, and differentiation, amount of necrosis, myxoid and collagenous matrix, number of mitosis, degree of cellularity, vascularization were investigated. The value of mast cells in histological typing of soft tissue sarcomas, and the significance of them in the differential diagnosis of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors were discussed.

**KEY WORDS:** Mast cells, soft tissue tumors.

## GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomaları nadir tümörler olup, morfolojik görünüşleri ve davranışları açısından çok geniş bir spektruma sahiptirler. Bu tümörlerin ayırıcı tanı kriterlerini ve prognostik faktörlerini saptamaya yönelik çok sayıda çalışmalar yapılmaktadır.

İlk olarak 1879 yılında Erlich tarafından tanımlanan ve hemen her dokuda bulunan mast hücrelerinin çeşitli inflamatuvar ve neoplastik lezyonlar ile birlikteliklerinin önemi üzerinde durulmaktadır (1).

Mast hücrelerinin ve ürünlerinin tümörlerle ilişkileri konusunda çeşitli görüşler ileri sürülmektedir. Genellikle mast hücrelerinin tümöre karşı gelişen bir host cevabı olduğu ve tümör gelişimini inhibe ettiği öne sürülmekte ise de bazı deneysel çalışmalarda bu hücrelerin tümör gelişimini stimüle ettiğine dair bulgular elde edilmiştir (1, 2, 3, 4). Her iki durumda da, tümör gelişimindeki rolleri ne olursa olsun, tümörlerdeki mast hücresi sayısının önemli bir prognostik faktör olabileceği vurgulanmaktadır. Yumuşak doku tümörlerinde ise bazı histolojik tiplerinin daha fazla sayıda mast hücresi içermeye eğilimli olduğu, bu nedenle mast hücresi sayısının zaman zaman ayırıcı tanıda önemli bir parametre olabileceği bildirilmektedir (5).

Çalışmamızda mast hücresi sayısının ve sıklığının yumuşak doku sarkomalarında histolojik tiplendirmede, benign ve malign periferik sinir kılıfı tümörlerinin ve nörofibroma ile schwannomanın ayırıcı tanısındaki yeri ve değeri araştırıldı. Ayrıca mast hücresi sayısının çeşitli histolojik parametreler ve grade ile ilişkisi incelendi.

## MATERYAL VE METOD

Ankara Numune Hastanesi Patoloji bölümünde diagnostik kriterleri, histokimyasal ve immunohistokimyasal yöntemler ile kesin olarak tespit edilmiş 40 yumuşak doku sarkomu (Tablo 1) ile 10'u nörofibroma, 10'u schwannoma olmak üzere 20 benign periferik sinir kılıfı tümörü toplam 60 olgu araştırmaya alındı.

Tüm olgulara mast hücresinde metakromatik boyanmayı sağlayan toluidin blue boyası uygulandı. İncelemeye alınan kesitler tümörün çevre doku ile komşuluğu olan alanlardan seçildi.

Sayma işlemi iki kişi tarafından eş zamanlı olarak ve iki kez Nikon Optiphot ışık mikroskopunda en büyük büyütme alanında 10 sahada yapıldı. Sarkomalar Coindre'in grade-lendirme sistemine göre gradeleştirildi (Tablo 2).

Yumuşak doku sarkomalarında mast hücresi sayısının grade mitoz, diferansiyasyon, sellülarite, nekroz, kollajen matriks, mikzoid matriks oranı ve damarlanma ile ilişkisi araştırıldı.

Periferik sinir kılıf tümörlerinde de mast hücrelerinin damarlanma, mikzoid matriks, kollajen matriks ve sellülarite ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışma sonuçları Mann Whitney U testi, Pierson'un korelasyon çözümlemesi ve Kruskal Wallis Varyans Analiz istatistiksel yöntemleri ile değerlendirildi.

## SONUÇLAR

Yapılan incelemelerde yumuşak doku sarkomalarında

- Ortalama mast hücre sayısı en yüksek leiomyosarkomada ikinci sıklıkta sinovyal sarkomada ve üçüncü sıklıkta malign schwannomada saptandı (Tablo 3).

- Toplam 40 yumuşak doku sarkomu olgusunun mast hücresi sıklığı açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

- Yumuşak doku sarkomalarının her bir grubunda ayrı ayrı histolojik kriterlerin mast hücresi sayısı ile karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

- Pierson'un korelasyon çözümleme yöntemi ile yapılan inceleme sonucunda:

- Mast hücresi sayısı ile mitoz, mikzoid matriks ve damarlanma arasında pozitif yönde ancak zayıf bir korelasyon, kollajen matriks ile kuvvetli pozitif korelasyon bulundu.

- Mast hücresi sayısı ile grade, nekroz, diferansiyasyon ve sellülarite arasında ilişki saptanmadı.

Tüm yumuşak doku sarkomalarının incelenmesinde mast hücresi sayısı ortalama  $12.175 \pm 17.242$ , benign periferik sinir kılıfı tümörlerinin incelenmesinde mast hücresi ortalaması  $59.950 \pm 85.144$  olarak tespit edildi.

\* Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü Başasistanı.

\*\* Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü Asistanı.

\*\*\* Ankara Zübeyde Hanım Doğumevi, Patoloji Uzmanı.

**TABLO 1 : YUMUŞAK DOKU SARKOMA OLGULARI**

|                            |    |
|----------------------------|----|
| MALİGN SCHWANNOMA          | 7  |
| SYNOVİAL SARKOMA           | 5  |
| LİPOSARKOMA                | 8  |
| MALİGN FİBRÖZ HİSTİOSİTOMA | 11 |
| LEİOMYOSARKOMA             | 9  |

**TABLO 2 : YUMUŞAK DOKU SARKOMALARI**

|           |    |
|-----------|----|
| GRADE I   | 12 |
| GRADE II  | 18 |
| GRADE III | 10 |

Periferik sinir kılıfı tümörlerinin sarkomalar ile mast hücreleri sayısı açısından karşılaştırımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ).

Nörofibroma ile schwannomanın mast hücreleri açısından karşılaştırımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ).

Nörofibroma olgularının hepsinde mast hücreleri saptandı ve mast hücreleri genelde yüksek sayıda gözlemlendi (Tablo 4).

Nörofibroma ile malign schwannomanın mast hücreleri açısından karşılaştırımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Tüm gruplara değerlendirildiğinde:

- Nörofibromanın, schwannoma ve malign schwannoma ile karşılaştırılmasında mast hücrelerinin nörofibromada anlamlı olarak daha yoğun olarak izlendiği,
- Yumuşak doku sarkomalarında ayırıcı tanıda mast hücrelerinin güvenilir bir kriter olmayacağı gösterildi.

## TARTIŞMA

Mast hücreleri insan vücudunda mukozal ve konnektif tip olmak üzere birbirine dönüşebilen iki forma sahiptir. Mast hücreleri popülasyonu heterojenite göstermekte, fenotipleri çevresel faktörler ve gelişim evresinden etkilenmektedir (6). Örneğin konnektif tip mast hücrelerinde Ig E reseptörlerine aşırı afinite görülmektedir. Bu tip heparin ve kemoterapik proteinaz içerir. İmmatür ve mukozal mast hücreleri growth faktör salınımı ile proliferasyon yeteneğine sahiptir (6).

Mast hücrelerinden degranüle olan heparin, histamin gibi inflamatuvar olaylarda rol oynayan maddelerin doku yenilenmesinde, fibroblast aktivasyonunda etkisi olduğu, heparinin mitojenik özelliği olduğu vurgulanmaktadır (7). Mast hücreleri tümör neovaskülarizasyonunda da dolaylı olarak rol oynamaktadır (8).

Bu çalışmalar ile birlikte mast hücrelerinin tümör invazyonu ve metastazında işlev gördüğü öne sürülmüştür (3).

Mast hücreleri tümörün çevre doku ile komşuluğu olan alanlarda yoğun olarak izlenmektedir (3, 9). Bu bulgu mast hücrelerinin tümör-host ilişkisindeki rolünü göstermektedir (1). Bu konu ile ilgili iki görüş yer almaktadır. Mast hücrelerinin kollajenolitik etkileri ile tümör invazyonunu artırdığı ileri sürülmekte, diğer taraftan kollajen sentezini dolaylı olarak indükleyerek tümör gelişimini inhibe ettiği belirtilmektedir (1, 3, 4, 9).

Yumuşak doku sarkomalarında da bu özellikleri nedeni ile mast hücrelerinin prognostik bir parametre olabileceği ileri sürülmektedir. Bir çalışmada az sayıda mast hücreleri içeren yumuşak doku tümörlerinin daha yüksek oranda

**TABLO 3 : YUMUŞAK DOKU SARKOMALARININ MAST HÜCRE ORTALAMASI**

|                            |                 |
|----------------------------|-----------------|
| MALİGN SCHWANNOMA          | 12.429+/-17.915 |
| SYNOVİAL SARKOMA           | 16.400+/-20.840 |
| LİPOSARKOMA                | 7.000+/-6.969   |
| MALİGN FİBRÖZ HİSTİOSİTOMA | 6.818+/-9.031   |
| LEİOMYOSARKOMA             | 20.778+/-26.195 |

**TABLO 4 : BENİGN PERİFERİK SINIR KILIFI TÜMÖRLERİ**

| TÜMÖR       | N  | MAST HÜCRE ORTALAMASI |
|-------------|----|-----------------------|
| NÖROFİBROMA | 10 | 100.000+/-104.137     |
| SCHWANNOMA  | 10 | 13.900+/-18.478       |

mast hücreleri içeren yumuşak doku tümörlerine göre daha sık uzak metastaz yaptığı gösterilmiştir (2). Bu bulgu mast hücrelerinin tümör supresyonunda ve metastaz inhibisyonunda rol oynadığını düşündürmektedir.

Araştırmamız sonuçları yumuşak doku sarkomalarında özellikle sinovyal sarkomann ayırıcı tanısında mast hücreleri varlığının yardımcı diagnostik bir parametre olduğunu savunan görüşler (5) ile uyumlu bulunmamıştır.

Bu çalışmada yumuşak doku sarkomalarında mast hücreleri sayısı açısından anlamlı bir fark bulunmamış, en sık leiomyosarkomada, ikinci sıklıkta sinovyal sarkomada ve üçüncü sıklıkta malign schwannomada saptanmıştır.

Yumuşak doku sarkomalarında mast hücreleri sayısı ile çeşitli histolojik kriterler karşılaştırıldığında, mast hücreleri sayısının kollajen doku artımı ile kuvvetli korelasyon, damarlanma, mikzoid matriks oranı, mitoz sayısı ile pozitif yönde ancak zayıf bir korelasyon gösterdiği saptandı. Bu saptama, mast hücrelerinin damarlanma, mitojenik etki, fibroblast aktivasyonu gibi özellikleri ile uyumludur.

Mast hücreleri periferik sinirlerde oldukça sık gözlenir. Yapılan araştırmalarda da periferik sinir kılıfı tümörlerinde ve karakteristik olarak nörofibromada mast hücreleri sayısı yüksek bulunmuştur (10, 11).

Çalışmamızda da bu sonuçlarla uyumlu sonuçlar elde edilmiş olup, bu bulguya ek olarak incelenen tüm nörofibroma olgularında mast hücreleri gözlenmesi, nörofibroma ve schwannomanın ayırıcı tanısında mast hücrelerinin yardımcı diagnostik bir kriter olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak mast hücreleri sayısı yumuşak doku sarkomalarında ayırıcı tanıda güvenilir bir kriter olamamaktadır. Ancak nörofibroma ile schwannoma ayırımında yardımcı bir bulgu olarak kullanılabilir. Ayrıca yumuşak doku tümörlerinde az sayıda (10 büyük büyüme alanında 20'den az) mast hücreleri içeren tümörlerin sık uzak metastaz yapması (2) mast hücreleri sayısının prognostik bir kriter olabileceğini düşündürmektedir. Bu konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılarak bu sava açıklık getirmek gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Wolley DE, Whitehead R, Walker R, et al: Mast cell-tumour interaction: Matrix degradation and the demonstration of histamin H2 receptors on human melanoma. In: Prodi G, Gorini S, Helmann K, editors. Cancer Metastasis. advances in Experimental medicine and Biology. Dlenum Press NewYork. 1987, Vol 233. 81-90.
2. Ueda T, Aozasa K, Tsujimoto M, et al: Prognostic significance of mast cells in soft tissue sarcoma. Cancer, 1988, 62:2416-9.
3. Dabbous M Kh, Wolley DE, Haney L, et al.: Host-mediated effectors of tumor invasion: role of mast cells in matrix degradation. clin. Expl. Metastasis. 1986, 4 (2): 141-152.
4. Roche WR The nature and significance of tumour-associated mast cells. Journal of Pathology, 1986, 148:175-182.
5. Enzinger FM, Weiss SW. Synovial sarcoma. in: Stamathis G, editor. Soft

- Tissue Tumours. 2nd edition. C.V. Company. St. Louis, 1988, 659-689.
6. Stoddart RW, Roberts ISD.: Interaction between mast cells and fibroblast in neurofibroma: A commentary. Path. Res. Pract., 1988, 183:459-161.
7. Norrby K: Evidence of mast-cell histamine being mitogenic in intact tissue. Agents and Action. 1985, 16 53/4): 287-9.
8. Roche WR: Mast cells and tumour angiogenesis: The tumour-mediated release of an endothelial growth factor from mast cells. int. J. Cancer., 1985, 36:721-728.
9. Roche WR: Mast cells and tumors. am. J. Pathol. 1985, 119:57-64.
10. Donhuijen K, Sastry M, Völker B, et al.: Mast cell frequency in soft tissue tumors. Path. Res. Pract. 1992, 188:61-66.
11. Celasun B, Günhan Ö, Finci R: Mast cells in soft tissue tumours. Hacettepe Medical Journal. 1992, 25:19-25.