

PANKREASIN MÜSİNÖZ KISTİK TÜMÖRLERİ

Dr. Ekrem YAVUZ, Dr. Ferhunde DİZDAROĞLU

ÖZET: Üç adet müsinöz pankreas tümörü çalışma kapsamına alındı. Bunlardan ikisi, pankreas gövde ve kuyruğunda yer alan, kist cidarı dışına invazyon göstermeyen kistik tümörlerdir. Üçüncü vaka ise büyük bir intraduktal papiller müsinöz komponent içeren bir invaziv duktal karsinomdur. Birinci vaka borderline malignite gösteren bir kistik tümör olarak değerlendirilirken, ikinci vakada malign özellikte makropapiller bir yapı mevcuttu. İlk vakada overinkini andıran hücrel stroma bulunmaktaydı. Hiçbir vakada pilorik metaplazi görülmedi. PAS pozitif müsin içeren prizmatik hücreler birinci vakada diğer vakalara göre daha sıkı. Heriki kistik tümörde az sayıda, sialomüsin içeren hücreler saptandı. Paneth hücreleri ve endokrin hücreler sadece ilk vakada görüldü. İmmünohistokimyasal incelemede yalnız üçüncü vakada az sayıda p53 immünreaktivitesi gösteren hücreler görüldü. CEA boyanma paternleri de farklıydı. İlk vakada sadece okal apikal yüzey boyanması gözlenirken, diğer iki vakada apikal ve lateral yüzey boyanması ile birlikte sitoplazmik boyanma da bulundu. Ki 67 boyanma yüzdeleri, sırasıyla %0, %2 ve %13 olarak saptandı. Bu ayrı tipteki müsinöz pankreas tümörlerinin makroskopik, mikroskopik, histokimyasal ve immünohistokimyasal özelliklerinin farklılık gösterdiği sonucuna varıldı.

ANAHTAR KELİMELE: Pankreas, müsinöz, kistik

SUMMARY: MUCINOUS CYSTIC TUMORS OF THE PANCREAS: Three cases of pancreatic mucinous tumor were studied: Two of them were cystic tumors located in the body and the tail of the pancreas without invasion beyond the cyst wall. The third case was an invasive ductal carcinoma with a large intraductal papillary mucinous component. The first cystic tumor was interpreted as a tumor of borderline malignancy, while the second one had an obviously malignant macropapillary structure. The first case had a cellular stroma resembling ovarian stroma. No pyloric metaplasia was found in any of the cases. PAS-positive mucin-containing columnar cells were more common in the first case than the others. A few sialomucin-containing cells were found in both cystic tumors, but not in the third one. Paneth and endocrine cells were detected only in the first case. On immunohistochemical examination, a few cells with positive staining for anti p53 were found only in the third case. CEA staining patterns were different. There was only focal apical surface staining in the first case, while both apical and lateral cell surfaces and also cytoplasmic staining were detected in other cases. The Ki 67 labeling indices of the cases were 0, 0.02, 0.13 respectively. We concluded that there was difference between macroscopic, microscopic, histo- and immunohistochemical characteristics of these separate pancreatic mucinous tumors.

KEY WORDS: Pancreas, mucinous, cystic

GİRİŞ

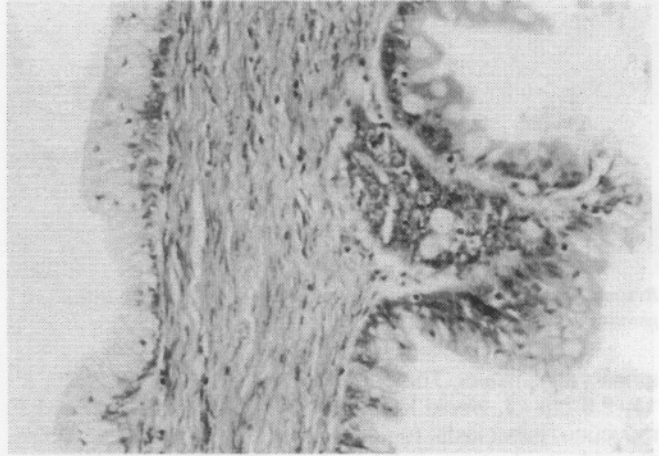
Pankreasın kistik tümörleri seyrek görülürler. Pankreasın kistik lezyonlarının %10-15'ini ve tüm ekzokrin pankreas malignitelerinin ancak %1'ini kistik pankreas tümörleri oluşturur (1). Bu tümörler içinde seröz kistadenom, müsinöz kistik neoplazm ve müsinöz kistadenokarsinom yer alır. Bu tümörler radyolojik incelemede genellikle, frozen kesit incelemesinde de bazen hatalı olarak psödokist olarak yorumlanırlar (2,3). Pankreasın kistik lezyonlarının preoperatif ayırıcı tanısında, sitolojik inceleme, aspire edilen kist sıvısında karsinoembriyonik antijen (CEA), elastaz 1, CA 19-9, CA 72-4 (TAG 72), CA 15-3 değerlerinin belirlenmesi faydalı yöntemlerdir (2,4,5,6).

MATERYAL ve METOD

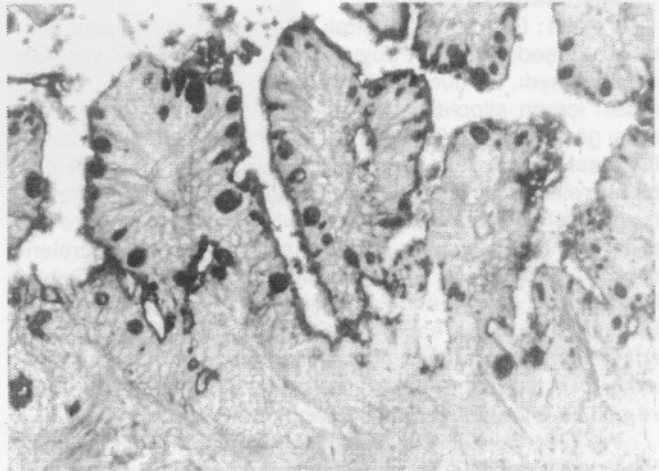
Üç hastaya ait operasyon materyalleri İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi, %10'lık formalinde fikse edilip rutin yöntemle takip edilen materyallerin parafin bloklarından hazırlanan kesitlere Hematoksilen Eozin (HE), Alcian Blue (AB) (pH 2,5)-PAS, AB-High Iron Diamine (HID) ve Grimelius boyaları uygulandı. İmmünohistokimyasal incelemede primer antikor olarak CEA (Biogenex, Cat MÜDO9, 1/100), Ki 67 (Novocastra-NCL Ki 67, 1/20), p53 (Novocastra-NCL p53 DO7, 1/50), primer antikorun bağlanma alanının gösterilmesi için standart streptavidin-biotin-peroksidaz yöntemi ve AEC kromajeni kullanıldı, Mayer hematoksilen ile hafif bir zıt boyama yapıldı. Ki 67 ve p53 boyanmaları pozitif nükleer boyanma gösteren hücrelerin yüzdesi belirlenerek değerlendirildi. CEA boyanma paterni ise apikal ya da sitoplazmik olarak değerlendirildi.

BULGULAR

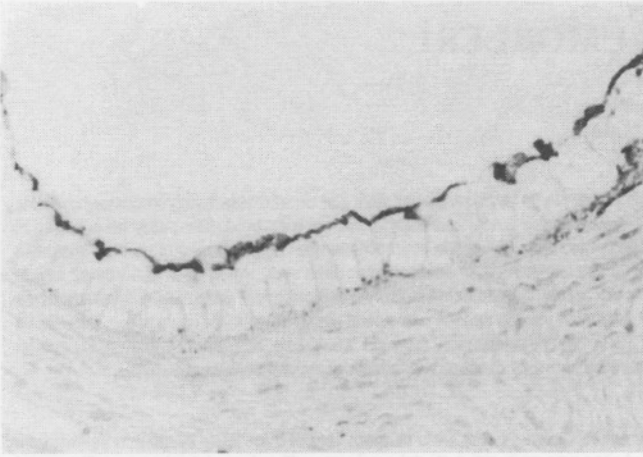
Makroskopik bulgular: İlk kistik tümör pankreas gövdesinde ikincisi ise kuyruğunda üçüncü tümör ise pankreas ba-



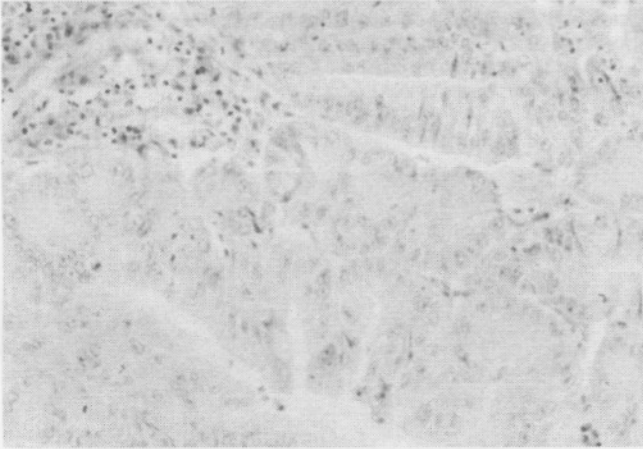
Resim 1. Vaka 1. Selim özellikte müsinöz epitelle döşeli glandüler yapılar ve arada overinkini andıran hücrel stroma (HE x200).



Resim 2: Vaka 1. Prizmatik epitel hücrelerinde ve Goblet hücrelerinde nöral müsin içeriği (PAS x200).



Resim 3. Vaka 1. Tümörün apikal tip CEA boyanma paterni (CEA x200)



Resim 4. Vaka 2. Nükleer atipi ve mitoz gösteren prizmatik epitelle döşeli glanduler yapılar (HE x200).

şında yerleşimliydi. Tümörlerin en büyük çapları sırasıyla 8, 11, 2.5 cm idi. Heriki kistik tümörde multipl kistik boşluklar mevcuttu, ikinci kistik tümörde en büyük kistik boşluk lümenine çıkıntı oluşturan solid, makropapiller bir yapı bulunmaktaydı. Üçüncü vakada kistik komponent bulunmamakla birlikte tümöre bitişik küçük ektazik duktal yapı görüldü.

Mikroskopik bulgular:

Vaka 1: Bu tümör, tek sıralı yüksek prizmatik epitel hücrelerin döşediği değişik boyuttaki çok sayıda kistik yapıdan oluşmaktaydı. Bu hücreler bazal yerleşimli uniform nüvelere, müsin içeren sitoplazmalara sahip olup nadiren sıralanma artışı gösteriyordu. Kistik yapılar arasında, overinkini andıran hücrel bir stroma bulunuyordu (Resim 1). Bu müsinöz epitel hücreleri ile birlikte çok sayıda Goblet ve Paneth hücreleri görülebiliyordu. Ayrıca kistik yapıların lümenine doğru papiller çıkıntılar mevcuttu. Tümörü oluşturan epitel hücrelerinin büyük çoğunluğu PAS (+) nötral müsin içerirken, Goblet hücrelerinde seyrek olarak AB (+) sialomüsin (Resim 2) ve HID (+) sülfomüsin saptandı. Grimelius boyasıyla müsinöz epitel hücreleri arasında orta sıklıkta endokrin hücreler gözlemlendi. CEA boyanma paterni apikal tipteydi (Resim 3). Ki67 ve p53 ile immünboyanma saptanmadı.

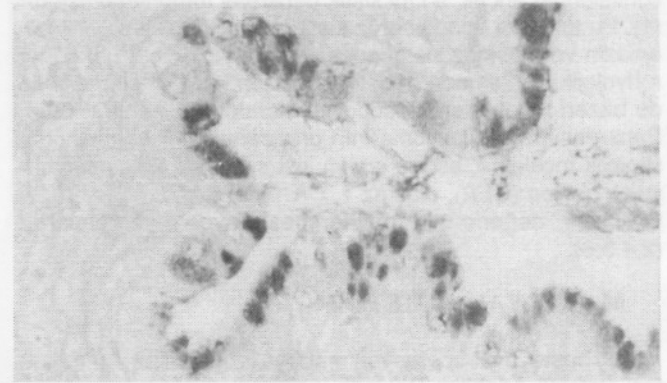
Vaka 2: Bu tümörün de kistik kısımlarının mikroskopik özellikleri birinci tümördeki gibiydi. Ancak papiller yapıdan hazırlanan kesitler farklı bulgular içerdi. Burada, belirgin nü-

kleer atipi gösteren prizmatik epitel hücrelerinin oluşturduğu glanduler yapılardan oluşan infiltrasyon izleniyordu. Hücrel sıralanma artışı belirgindi. Birinci vakanın aksine Paneth hücreleri yoktu, Goblet hücreleri nadiren izleniyordu (Resim 4). Kist cidarı dışına infiltrasyon saptanmadı. İlk vakanın aksine tümöral epitel hücrelerinin büyük bir kısmı HID (+) sülfomüsin içeriyordu (Resim 5). CEA immünboyanma paterni genelde sitoplazmik tipteydi (Resim 6). Çok az sayıda tümör hücresi Ki67 ile boyanma gösterdi, Ki 67 boyanma yüzdesi %2 olarak saptandı. Tümör hücrelerinde p53 immünreaktivitesi saptanmadı.

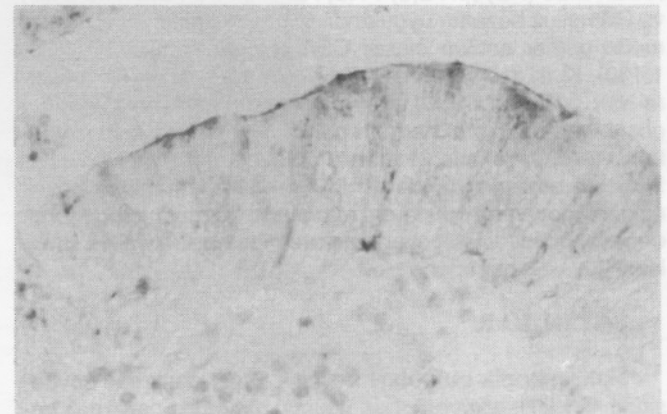
Vaka 3: Bu tümör olağan bir invaziv duktal karsinom olmakla birlikte ektazik bir duktus içine çıkıntı oluşturan müsinöz papiller bir komponent mevcuttu (Resim 7). Bu papiller yapı müsinöz sitoplazmalı prizmatik epitel hücreleri ile çevrili idi. Ne Goblet ne de Paneth hücreleri bu tümörde gözlemlendi. Tümöral karakterdeki prizmatik epitel hücrelerinde, PAS (+) nötral müsin sadece hücrelerin apikal yüzeylerinde az miktarda olarak izlendi. Sialomüsin içeriği saptanmadı ve HID (+) sülfomüsin ise heriki kistik tümöre göre daha az miktarda idi. CEA boyanma paterni sitoplazmikti. Ki 67 boyanma yüzdesi %13 olarak saptandı (Resim 8) ve tümör hücrelerinin çok azında nükleer p53 immünreaktivitesi saptandı.

TARTIŞMA

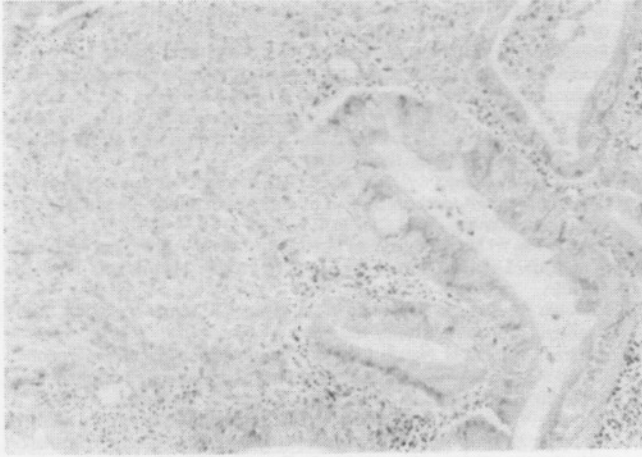
Bu çalışmada benzer histopatolojik özellikleri paylaşan üç pankreas tümörünün makroskopik, mikroskopik, histokim-



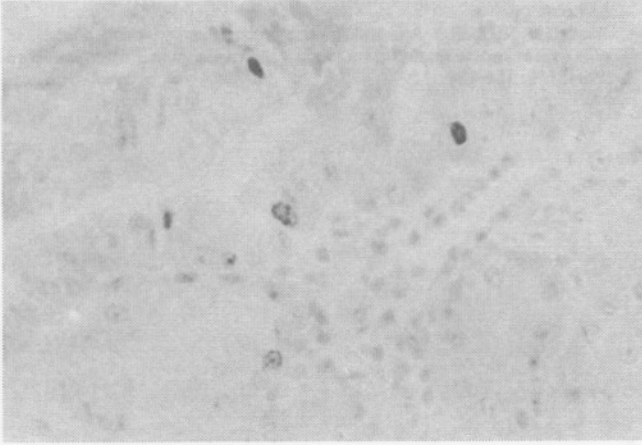
Resim 5. Vaka 2. Goblet hücre sitoplazmalarında ve prizmatik epitel hücrelerinin apikal yüzeylerinde sülfomüsin içeriği (AB-HID x200).



Resim 6. Vaka 2. Tümörün apikal ve sitoplazmik CEA boyanma paterni (CEA x400).



Resim 7. Vaka 3. Tümördeki müsinöz epitelli glandüler yapılar ve invaziv duktal karsinoma infiltratif kısımlar iç içe olarak izlenmekte (HE x200).



Resim 8. Vaka 3. Tümör hücrelerindeki Ki 67 ile pozitif nükleer boyanma (Ki 67 x400).

yasal ve immünohistokimyasal özellikleri değerlendirildi. Bunlardan ilk ikisi kistik tümörler olup, birincisi müsinöz kistik neoplazm, ikincisi ise müsinöz kistadenokarsinom olarak yorumlanmıştır. Üçüncü tümör ise ilk iki tümöre benzer mikroskopik görünüm içeren bir invaziv duktal karsinomdur.

Her iki kistik tümörde benzer özellikler saptanmıştır. İlk tümör müsinöz sitoplazmalı, uniform bazal yerleşimli nüveli, prizmatik epitel hücrelerinin döşediği multipl ve değişik boyutlu kistik yapılar ile bunların arasında yer alan overinkine benzer hücreli bir stromadan oluşmaktadır. Bu tür tümörlerin günümüzde düşük malignite potansiyeli gösterdiği kabul edilmekte ve bunlar genellikle de müsinöz kistik neoplazm olarak isimlendirilmektedir (1). İkinci tümör ise açıkça malign mikroskopik özellikler göstermekle birlikte kist cidarı dışına invazyon saptanmamıştır. Daha önceki çalışmalarda pankreatik müsinöz kistik tümörlerin overin müsinöz kistik tümörlerine benzerlik gösterdiği belirtilmiştir. Her iki organdaki tümörler de histolojik olarak benign, borderline ve malign olarak bir spektrum gösterirler. Yakın zamanda, Japon çalışmacılar pankreasın müsinöz tümörlerine ikiye ayırdılar: Kalın fibröz kapsül içeren kistik görünümdeki klasik tip ve duktus dilatasyonunun izlendiği duktektazik tip (8,9). Biz de bu iki ayrı gruba ait tümör örneklerimizin histokimyasal ve immünohistokimyasal özelliklerini belirlemeye çalıştık.

Müsinöz kistik neoplazm olarak yorumlanan ilk vakada baskın olan müsin içeriği PAS (+) nötral müsin iken, müsinöz kistadenokarsinom olarak yorumlanan ikinci vakada HID (+) sülfomüsin idi. Kistik lezyon içermeyen üçüncü tümörde ise hem nötral hem de sülfomüsin içeriği kistik tümörlere göre daha azdı, aynı şekilde her iki kistik tümörde az sayıda da olsa sialomüsin içeren hücreler görülürken üçüncü tümörde hiç sialomüsin içeren hücre görülmedi. Pankreas tümörleri konusunda daha önce de müsin histokimyasal çalışmalar yapılmıştır, bazı araştırmacılar malign ve premalign pankreas lezyonlarında baskın olan müsin içeriğinin sialomüsin olduğunu, bildirmiştir (10,11). Duktektazik tipte pankreatik müsinöz tümörleri inceleyen bir çalışmada Nagai ve ark. (8) tarafından nötral, sialo ve sülfomüsin'in sırasıyla benign, borderline ve malign lezyonlarda görülme eğiliminde olduğu belirtilmiştir. Bu birbiri ile uyumlu olmayan sonuçlar nedeniyle bu tür lezyonların müsin histokimyasal özelliklerini belirlemek açısından daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda histolojik özellikleri farklı olan üç ayrı tümör tipinde farklı müsin tiplerinin baskın olduğunu saptadık.

Sadece ilk vakada orta sıklıkta endokrin hücrelerin varlığını saptadık, diğer iki vakada endokrin hücreler gözlenmedi. Warshaw ve ark. (3) çalışmalarında müsinöz kistik neoplazmlarda %87 oranında, müsinöz kistadenokarsinomlarda ise %47 oranında nöroendokrin hücrelerin bulunduğunu bildirmişler, ayrıca hem müsinöz tümörleri oluşturan hücrelerin hem de nöroendokrin hücrelerin duktal hücrelerden köken aldıklarını ileri sürmüşlerdir. Gene de müsinöz kistik tümörler kolaylıkla kistik adacık hücreli tümörlerden ayrılabilir.

Vakalarımızda CEA boyanma paternleri de farklılık gösterdi. Histolojik olarak düşük malignite potansiyeli taşıdığı düşünülen ilk vakada CEA ile apikal yüzey boyanması görüldükçe, histolojik olarak malign olduğu düşünülen diğer iki vakada sitoplazmik CEA boyanması belirgindi. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda pankreas ve kolorektal karsinomlar ve ilişkili lezyonlarda CEA boyanması ile ilgili bir grade'lendirme sistemi ileri sürülmüştür. Bu sisteme göre Grade 1 apikal boyanmayı, Grade 2 sitoplazmik boyanmayı, Grade 3 ise stromal boyanmayı ifade etmekte ve CEA grade'i ile tümör diferansiasyonu arasında bir korelasyon bulunduğu belirtilmektedir (8,12,13). Çalışmamızda stromal CEA boyanması görmemekle birlikte CEA boyanma paterni ile tümörün histolojik malignite potansiyeli arasında bir ilişki bulunduğunu gözlemledik. Daha fazla vaka ve daha az diferansiye tümörler içeren çalışmalarda stromal CEA boyanmasının da görülebileceğini düşünüyoruz.

İmmünohistokimyasal yöntemle Ki 67 boyanma yüzdesinin belirlenmesi ile insan tümörlerinin proliferasyon kapasitesinin saptanabileceği bilinmektedir. Duktektazik tipteki müsinöz pankreas tümörleri ile ilgili çalışmada tümörlerdeki hücreli atipi derecesi ile tümörün Ki 67 indeksi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bildirilmiştir (8). Bizim vakalarımızda bulduğumuz Ki 67 indeksleri bu çalışmadaki rakamlara yakın olmamakla birlikte, malignite potansiyeli arttıkça Ki 67 indeksi de artarak tanınal kategorilerle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Günümüzde p53 tümör süpresör genindeki mutasyonlar insanlardaki malign tümörlerde en sık rastlanan genetik değişikliktir ve p53 mutasyonu gösteren kişilerde çok değişik malign tümörlerin ortaya çıkma olasılığı vardır (14). Daha önce yapılan çalışmaların birinde pankreas adenokarsinomlarında %40 oranında p53 immünoreaktivitesi görüldükçe (15), bir başka çalışmada olağan duktal karsinomların aksine pankreasın müsinöz kistik neoplazmlarında çok nadir olarak

p53 immünreaktivitesi saptanmıştır (16). Sayıları az olmakla birlikte vakalarımızda p53 immünreaktivitesi ile ilgili sonuçlarımız kaynak bilgileri ile uyumludur.

Sonuç olarak bu ayrı tipteki pankreas tümörleri bazı benzerlikler göstermekle birlikte özellikle histokimyasal ve immünhistokimyasal özellikleri farklılık göstermektedir. Bu nedenle prognozlarının farklı olduğu bilinen bu tümörlerin ayırıcı tanısında bu yöntemlerin kullanılmasını uygun olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Delcore R, Thomas JH, Forster J, Hermreck AS: Characteristics of cystic neoplasms of the pancreas and results of aggressive surgical treatment. *Am J Surg* 1992; 164: 437-442.
2. Centeno BA, Lewandrowski KB, Warshaw AL, et al: Cyst fluid cytologic analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 483-487.
3. Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski KB, et al: Cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1990; 212: 432-445.
4. Tatsuta M, Ishii H, Ichii M, et al: Values of carcinoembryonic antigen, elastase 1, and carbohydrate antigen determinant in aspirated cyst fluid in the diagnosis of the cyst of the pancreas. *Cancer* 1986; 57: 1836-1839.
5. Alles AJ, Warshaw AL, Southern JF, et al: Expression of CA 72-4 (TAG 72) in the fluid contents of pancreatic cysts. *Ann Surg* 1994; 219: 131-134.
6. Rubin D, Warshaw AL, Southern JF, et al: Expression of CA 15-3 protein in the cyst contents distinguishes benign from malignant pancreatic cystic neoplasms. *Surgery* 1994; 115:52-55.
7. Southern JF, Warshaw AL, Lewandrowski KB: DNA ploidy analysis of mucinous cystic tumors of the pancreas: Correlation of aneuploidy with malignancy and poor prognosis. *Cancer* 1996;77:58-62.
8. Nagai E, Ueki T, Chijiwa T, et al: Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas associated with so-called mucinous ductal ectasia. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 576-589.
9. Yanagisawa A, Ohashi K, Hori M, et al: Ductectatic-type mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the human pancreas: a novel clinicopathologic entity. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84:474-479.
10. Xerri L, Payan MJ, Choux R, et al: Predominance of sialomucin secretion in malignant and premalignant pancreatic lesions. *Hum Pathol* 1990; 21: 927-931.
11. Yamada M, Kozuka S, Yamao K, et al: Mucin producing tumor of the pancreas. *Cancer* 1991; 68: 159-168.
12. Ichiara T, Nagura H, Nakao A, et al: Immunohistochemical localization of CA 19-9 and CEA in pancreatic carcinoma and associated disease. *Cancer* 1988; 61: 324-333.
13. Hamada Y, Yamamura M, Hioki K, et al: Immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer: correlation with plasma carcinoembryonic levels. *Cancer* 1985; 55: 136-141.
14. Levine AJ: The p53 tumor suppresser gene. *N Engl J Med* 1992; 326: 1350-1352.
15. Di Giuseppe JA, Hruban RH, Goodman SN, et al: Overexpression of p53 protein in adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 684-688.
16. Zhang SY, Ruggeri B, Agarwal P, et al: Immunohistochemical analysis of p53 expression in human pancreatic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 150-154.