

# UTERUS DÜZ KAS TÜMÖRLERİNİN AYIRICI TANISINDA TÜMÖR İÇİ MAST HÜCRE SAYISININ SAPTANMASININ DEĞERİ

Dr. Ekrem YAVUZ, Dr. Sıtkı TUZLALI, Dr. Mine GÜNGÖR GÜLLÜOĞLU,  
Dr. Nimet AKBAŞ, Dr. Rıdvan İLHAN, Dr. Altan İPLİKÇİ

**ÖZET:** Bu çalışmada uterus düz kas tümörlerinin ayırıcı tanısında, tümör içi mast hücre sayısının saptanmasının değeri araştırılmıştır. 16 leiomyosarkom, 16 olağan leiomyom ve 9 atipik leiomyom vakası çalışma kapsamına alınmıştır. Vakalara ait özellikler arşiv kayıtlarından ve arşiv preparatlarının yeniden gözden geçirilmesi ile elde edilmiştir. Tümörlerde, mast hücrelerini belirlemek için toluidin mavisi boyası kullanılmıştır. Atipik leiomyomlarda genellikle yüksek sayıda, leiomyosarkomlarda ise genellikle düşük sayıda mast hücreleri görülmüş, olağan leiomyom vakalarında ise değişken mast hücre sayıları saptanmıştır. İstatistiksel incelemede, leiomyosarkom vakaları ile atipik leiomyom vakalarının içerdikleri mast hücre miktarının anlamlı bir farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Sonuç olarak, tümör içi mast hücrelerinin sayısının belirlenmesinin, uterus düz kas tümörlerinin ayırıcı tanısında faydalı bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır.

**ANAHTAR KELİMELEER:** leiomyom, leiomyosarkom, atipik leiomyom, uterus, mast hücresi

**SUMMARY:** THE SIGNIFICANCE OF ASSESSING THE NUMBER OF INTRATUMORAL MAST CELLS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF UTERINE SMOOTH MUSCLE TUMORS: In this study, the role of number of intratumoral mast cells was examined in uterine smooth muscle tumors. Sixteen cases of leiomyosarcoma, sixteen cases of ordinary leiomyoma and nine cases of atypic leiomyoma were studied. The pathological findings of the cases were determined by review of archive files and Hematoxylin eosin-stained slides. Toluidin blue stain was used to assess the number of intratumoral mast cells. Small number of mast cells was usually found in leiomyosarcomas in contrast to those of atypic leiomyomas. Ordinary leiomyomas contained variable number of mast cells. Statistical analysis displayed a significant difference between the number of intratumoral mast cells in leiomyosarcomas and atypic leiomyomas. We concluded that the assessment of intratumoral mast cells was a useful method in differential diagnosis of uterine smooth muscle tumors.

**KEY WORDS:** leiomyoma, leiomyosarcoma, atypic leiomyoma, uterus, mast cell

## GİRİŞ

Uterusun düz kas tümörleri içinde, benign klinik gidiş gösteren leiomyomlar ile malign klinik seyir gösteren leiomyosarkomların dışında, genelde benign davranacağı tahmin edilen, ancak takibi yapılmış vaka sayılarının yetersizliği nedeniyle, haklarında yeterli prognostik bilgi bulunmayan atipik (simplazmik ya da bizar) leiomyomlar yer alır(1).

Normal uterusu ait kısımlarda ve uterus leiomyomlarının bazılarında çok miktarda mast hücresi bulunduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (2,3,4). Olağan leiomyomlar, atipik leiomyomlar ve leiomyosarkomlar arasında, içerdikleri mast hücre sayısında anlamlı bir farklılık bulunduğunu ileri süren tek bir çalışma İngilizce yazılan medikal literatür içinde yer almaktadır(5). Toluidin mavisi, rutin mikroskopik incelemede kullanılması zaman kaybına yol açmayan, ucuz ve kolay uygulanabilir bir boyadır. Mast hücrelerinin saptanması için de sıkça kullanılır. Bu çalışmada, toluidin mavisi boyası ile saptanan mast hücrelerinin sayısının, uterus düz kas tümörünün malign olup olmadığını belirlemede, değerli olup olmadığını saptamak amaçlanmıştır.

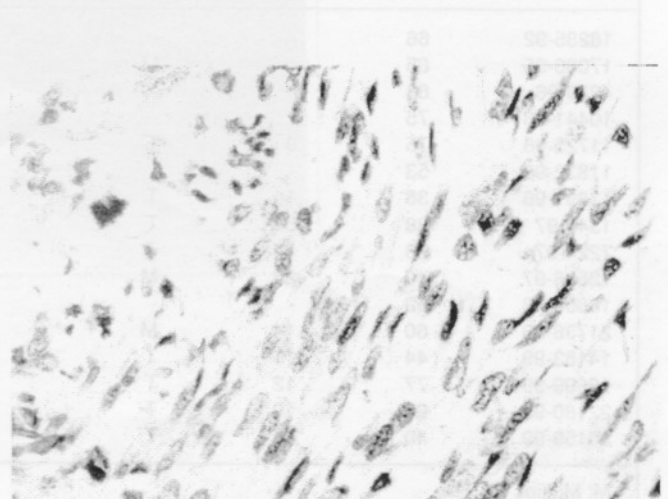
## MATERYEL VE METOD

İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşiv kayıtları taranarak, 1989-1999 yılları arasında tanı konulmuş 16 uterus leiomyosarkomu vakası ve 9 uterus atipik leiomyomu vakası tespit edildi. Bunlara ek olarak 1999 yılı içinde tanılardan konulmuş, dejeneratif değişiklikler göstermeyen 16 uterus leiomyomu vakası saptandı. Vakalara ait, Hematoksilen Eozin (HE) boyalı preparatlar yeniden gözden geçirildi ve her vaka için uygun bir parafin blok seçildi. Parafin bloklardan elde edilen kesitler, mast hücrelerini görüntülemek için toluidin mavisi boyası ile boyandı. Olympus BH2 mikroskop kullanılarak her vakada 22 büyük büyütme sahası (yaklaşık 4

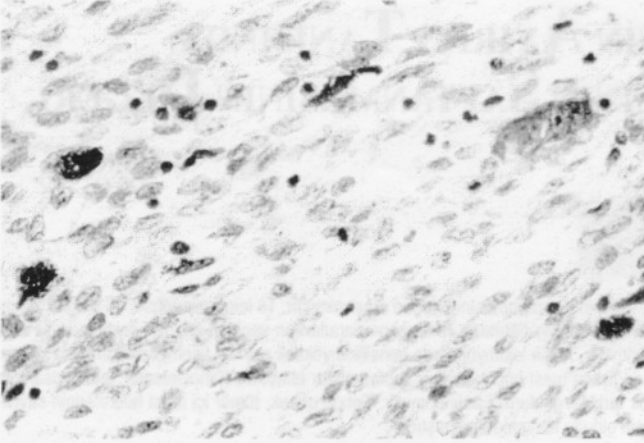
mmkare) taranarak tümör içindeki mast hücre sayıları belirlendi. Uygun olan kesitlerde tümörün komşuluğundaki myometrium içindeki mast hücreleri de gözlemlendi. Vakalara ait, hasta yaşı, tümör çapı, lezyonların tek ya da multipl oluşu, grade, nekroz varlığı, mitoz sayısı gibi parametreler arşiv kayıtlarının incelenmesi ya da HE boyalı arşiv preparatlarının gözden geçirilmesiyle tespit edildi. Mann-Whitney U, Anova ve Tukey HSD testleri kullanılarak, leiomyosarkom, atipik leiomyom ve leiomyom vakaları arasında mast hücre sayıları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı araştırıldı.

## BULGULAR

Leiomyosarkom grubundaki hastalar, genellikle orta ve ileri yaşlardaydılar, hasta yaşı 28 ile 77 arasında değişiyordu. Tümörlerin çapları ise 5 ile 24 cm arasında değişiyordu. Görülen lezyonlar genellikle tekti, ancak 3 vakada myometrium-



**Resim 1:** Mitozlar ve diffüz nükleer atipizm gösteren, mast hücresi içermeyen leiomyosarkom (Toluidin mavisi x500)



Resim 2: Bir atipik leiomyom vakamızda multinükleer tümör hücresi ve bol mast hücresi (Toluidin mavisi x500)



Resim 3: Bol mast hücresi içeren bir leiomyom vakamızın görünümü (Toluidin mavisi x500)

da leiomyosarkom dışında leiomyom tanısı alan nodüler lezyonlar da vardı. Vakaların 6'sı grade 1, 9'u grade 2 ve sadece 1'i grade 3 leiomyosarkom olarak yorumlandı. Leiomyosarkom vakaları genellikle mast hücrelerinden fakir bir görünüm sergiledi (Resim 1), ancak 5 vakada 50'nin üstünde mast hücre sayısı bulundu (Tablo 1).

Atipik leiomyom grubundakiler genellikle orta yaşta hastalardı, hasta yaşı 29 ile 62 arasında değişiyordu. Lezyonların çapları ise 0.5 cm ile 9 cm arasında değişiyordu ve leiomyosarkomlara göre genellikle daha küçük boyutlu lezyonlardı. Vakaların ikisinde, birden fazla sayıda düz kas tümörü, atipik leiomyom olarak yorumlandı. Bu vakalardan birinde, 2 lezyonda ayrı ayrı mast hücre sayıları belirlendi (prot no 24471-99). Vakaların hiçbirinde nekroz görülmedi. Mitoz ise ya hiç görülmedi ya da 10 büyük büyütme sahasında 1'den az sayıda mitoz saptandı. Atipik leiomyom vakalarında, özellikle pleomorfik çekirdekli hücrelerin bulunduğu kısımlarda genellikle çok yüksek sayıda mast hücresi görüldü (Resim

2), ancak bazı vakalarda ise oldukça az sayıda mast hücresi vardı (Tablo 2).

Leiomyom vakalarında ise oldukça değişken mast hücre sayıları belirlendi, ancak bazı leiomyomlarda belirgin derecede yüksek sayılar saptandı (Resim 3) (Tablo 3).

Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan istatistiksel incelemede, tümör içi mast hücre sayısı açısından, leiomyosarkom vakaları ile atipik leiomyom vakaları arasında ( $p=0.023$ ) ve leiomyosarkom vakaları ile leiomyom vakaları arasında ( $p=0.01$ ) anlamlı bir farklılık bulundu. Üç grup vakanın ortalama değerlerinin (mean value) kullanıldığı, Anova testi uygulandığında da anlamlı farklılık olduğu ( $p=0.046$ ) görüldü. Bunun üzerine üç grup Tukey HSD testi ile birbiriyle karşılaştırıldığında leiomyosarkom vakaları ile atipik leiomyom vakaları arasında anlamlı farklılık ( $p=0.04$ ) saptanırken, leiomyosarkom ile leiomyom vakaları arasında ve atipik leiomyom ile leiomyom vakaları arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ).

TABLO 1. LEİOMYOSARKOM VAKALARINA AİT ÖZELLİKLER

| Prot No  | Yaş | Çap (cm) | Lezyonun tek/multipl oluşu | Grade | Nekroz | Mitoz sayısı* | Mast hücre sayısı** |
|----------|-----|----------|----------------------------|-------|--------|---------------|---------------------|
| 18285-92 | 66  | -        | -                          | I     | Var    | 7             | 6                   |
| 17006-95 | 65  | -        | M                          | II    | Var    | 1             | 394                 |
| 4229-96  | 63  | -        | -                          | II    | Var    | 60            | 0                   |
| 10441-96 | 75  | -        | -                          | II    | Var    | 45            | 0                   |
| 11725-96 | 75  | 9        | T                          | II    | Var    | 14            | 1                   |
| 11932-96 | 53  | -        | -                          | II    | Var    | 9             | 0                   |
| 13891-96 | 38  | 14       | T                          | I     | Var    | 7             | 0                   |
| 1341-97  | 38  | 5        | T                          | II    | Var    | 10            | 179                 |
| 7224-97  | 28  | 14       | T                          | I     | Yok    | 1             | 78                  |
| 12586-97 | 40  | 24       | M                          | I     | Var    | 12            | 4                   |
| 18868-98 | 52  | -        | -                          | II    | -      | 19            | 1                   |
| 21736-98 | 60  | 14       | M                          | I     | Var    | 11            | 7                   |
| 14183-99 | 44  | 15       | T                          | II    | Var    | 17            | 2                   |
| 18699-99 | 77  | 12       | T                          | I     | Var    | 15            | 52                  |
| 22180-99 | 60  | 10       | T                          | II    | Var    | 44            | 1                   |
| 30159-99 | 40  | -        | T                          | III   | Var    | 36            | 326                 |

M: Multipl, T: Tek

\* 10 büyük büyütme sahasındaki toplam mitoz sayısı yazılmıştır.

\*\* Yaklaşık 4 mmkare genişlikteki alanda yer alan mast hücre sayısı yazılmıştır.

TABLO 2. ATİPİK LEİOMYOM VAKALARINA AİT ÖZELLİKLER

| Prot No   | Yaş | Çap (cm) | Lezyonun tek/multipl oluşu | Mast hücre sayısı** |
|-----------|-----|----------|----------------------------|---------------------|
| 9663-89   | 29  | 6        | T                          | 52                  |
| 17534-95  | 60  | 8        | T                          | 10                  |
| 12057-98  | 35  | 7        | T                          | 14                  |
| 187-99    | 42  | 9        | M                          | 0                   |
| 2908-99   | 62  | 0.5      | T                          | 366                 |
| 24771-99* | 44  | 4.5      | M                          | 650                 |
| 24771-99* | 44  | 4        | M                          | 396                 |
| 24785-99* | 30  | 4        | M                          | 134                 |
| 25871-99  | 55  | 2        | T                          | 464                 |

M: Multipl, T: Tek

\*Bu vakalarda aynı hastada birden fazla sayıda lezyonda atipik leiomyom tanısı konmuştur.

\*\* Yaklaşık 4 mmkare genişlikteki alanda sayılan mast hücre sayısı yazılmıştır.

## TARTIŞMA

Uterusun düz kas tümörleri içinde, mikroskopik incelemeyle kolayca tanısı konulan olağan leiomyomlar ile olağan leiomyosarkomların dışında, nadir de olsa patoloğu zorlayan türde lezyonlar yer alır. Bu lezyonlar, patolojik incelemede değişik türde güçlükler neden olurlar. Bunlara, mikroskopik olarak olağan leiomyom görünümü olup da beklenmeyen biyolojik davranış gösteren, metastaz yapan leiomyom ya da intravasküler leiomyomlar, ya da olağan dışı mikroskopik bulgular gösteren lipoleiomyomlar, atipik (simplesmik) leiomyomlar örnek gösterilebilir (1).

Mikroskopik incelemede, düz kas diferansiyasyonu gösteren bir uterus tümörünün malign ya da benign olduğuna karar vermek için, varlığı araştırılan temel parametreler: mitoz sayısı, tümör hücresi koagülasyon nekrozu ve nükleer atipidir. Orta derecede ya da belirgin nükleer atipi bulguları gösteren ancak koagülasyon nekrozu içermeyen ve 10 büyük

büyütme alanında 10'dan az mitoz sayısı olan uterus düz kas tümörleri, atipik leiomyom olarak adlandırılır (1).

Mast hücreleri, allerjik ve iltihabi durumlarda önemli rol oynayan hücrelerdir. Bunun dışında mast hücrelerinin tümör proliferasyonunda bir rolü olduğu da ileri sürülmüştür (6). Mast hücrelerinin heterojen bir hücre grubu olduğu, içerdikleri sitoplazmik granüllere göre alt tiplere ayrıldığı ileri sürülmektedir. Toluidin mavisi gibi konvansiyonel histokimyasal boyama yöntemleriyle görülebilecekleri gibi, immunhistokimyasal yöntemlerle de saptanabilmektedirler (3). Ayrıca, patoloji laboratuvarlarında rutin kullanılan formalin fiksasyonu mast hücrelerini saptamayı güçleştirmektedir. Ancak, bu çalışmada bu tür tümörlerde mast hücrelerinin ne gibi bir işlevi olduğu değil, kolay uygulanabilir

olan toluidin mavisi boyaması ile saptanan mast hücre sayısının değeri araştırılmıştır. Vakaların tümü aynı yöntemle tespit ve takip edildiğinden bu tür güçlükler bu çalışmanın bulgularını etkilememektedir. Daha önceki çalışmalarda bazı uterus leiomyomlarının mast hücrelerinden zengin olduğu belirtilmiştir (2,4). Ancak, bu bulgunun bilimsel açıklaması günümüze değin yapılmamıştır. Bizim çalışmamızdaki leiomyom vakalarının bir kısmı da oldukça yüksek sayıda mast hücreleri içeriyordu. Ancak, bu vakalar HE boyalı preparatların incelenmesinde diğer leiomyomlardan bir farklılık göstermedi. Orie ve ark.nın çalışmasında (5), atipik leiomyomların diğer düz kas tümörlerine göre çok daha fazla mast hücresi içerdiği, mast hücre sayılarının leiomyosarkom, atipik leiomyom ve olağan leiomyomlarda anlamlı istatistiksel farklılık gösterdiği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada, bir büyük büyütme alanında 16'dan fazla mast hücresi görülmesinin atipik leiomyomu, leiomyosarkomdan ayıracağı iddia edilmiştir. Bizim çalışmamızın bulguları, Orie ve ark.nın (5) bulguları ile uyumludur ve atipik leiomyom vakalarında genellikle yüksek mast hücre sayıları saptanmıştır. Çalışmamızda, bu üç grup düz kas tümörleri arasında içerdikleri mast hücre sayısı açısından farklılık bulunup bulunmadığı, iki ayrı istatistiksel test kullanarak değerlendirilmiştir. Her iki incelemede de leiomyosarkomlar ile atipik leiomyomlar arasında anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu testlerden birinde, leiomyosarkom vakaları ile leiomyom vakalarının arasında da anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, bazı atipik leiomyom vakalarında düşük ve bazı leiomyosarkom vakalarında da yüksek mast hücre sayılarının saptanması, bu lezyonların ayırıcı tanısında mast hücre sayısının saptanmasının faydalı olduğu, ancak mutlak bir değer taşımadığını düşündürmüştür.

Sonuç olarak, toluidin mavisi gibi kolay uygulanabilir bir boyama yöntemiyle saptanan tümör içi mast hücre sayısının belirlenmesinin, uterus düz kas tümörlerinin ayırıcı tanısında faydalı ve rutin uygulamada kullanılabilir olduğu görüşündeyiz. Bu çalışmanın sonuçları, mast hücrelerinin bu lezyonlardaki işlevlerinin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca, bu tümörlerin ayırı-

TABLO 3. LEİOMYOM VAKALARINA AİT ÖZELLİKLER

| Prot No  | Yaş | Çap (cm) | Lezyonun tek/multipl oluşu | Mast hücre sayısı* |
|----------|-----|----------|----------------------------|--------------------|
| 8960-99  | 48  | 1.5      | M                          | 18                 |
| 9681-99  | 56  | 2        | M                          | 91                 |
| 10749-99 | 52  | 1        | M                          | 12                 |
| 11256-99 | 45  | 2        | T                          | 156                |
| 13409-99 | 49  | 3        | T                          | 97                 |
| 13970-99 | 44  | 7        | M                          | 11                 |
| 14475-99 | 54  | 5        | M                          | 359                |
| 15682-99 | 39  | 9        | T                          | 28                 |
| 16555-99 | 48  | 3        | M                          | 428                |
| 16990-99 | 46  | 5        | M                          | 24                 |
| 17661-99 | 42  | 5        | T                          | 71                 |
| 17897-99 | 47  | 2.5      | M                          | 9                  |
| 18416-99 | 51  | 1.5      | M                          | 84                 |
| 18727-99 | 52  | 4        | M                          | 8                  |
| 19141-99 | 47  | 2        | T                          | 10                 |
| 20166-99 | 42  | 7        | T                          | 166                |

M: Multipl, T: Tek,

\* Yaklaşık 4 mmkare genişlikteki bir alanda bulunan mast hücre sayısı yazılmıştır.



