

MÜSİNÖZ OVER NEOPLAZMLARINDA İNTESTİNAL VE ENDOKRİN FARKLILAŞMA

Dr. Gülçin ALTINOK (*), Dr. Gökhan GEDİKOĞLU (**), Dr. Filiz ÖZYILMAZ (***), Dr. Türkan KÜÇÜKALİ (**)

ÖZET: Bu çalışmada overin müsinöz benign ve borderline kistadenomları ile kistadenokarsinomları intestinal ve endokrin farklılaşma açısından değerlendirilmiştir. 22 adet benign, 12 adet borderline ve 21 adet kistadenokarsinom Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji arşivinden saptanmış olup, intestinal farklılaşma için fırçamsı kenar formasyonu ve Goblet hücre varlığı, endokrin farklılaşma için arjirofilinin (Grimelius) varlığı araştırılmıştır. Serimizdeki müsinöz over tümörlerinde benignden maligne doğru gittikçe arjirofilinin ve arjentaflinin varlığındaki artış dikkati çekmektedir.

SUMMARY: Available from the files of the Department of the Pathology at the Hacettepe Hospital, 22 benign, 12 borderline and 21 malignant ovarian mucinous tumors were examined for intestinal and endocrine differentiation. These were defined by the presence of Goblet cells and brush border formation for intestinal differentiation and by demonstration of both argyrophil and argentaffin cells in the epithelium of these tumors for endocrine differentiation. In our series the number of argyrophil cells in each individual tumor indicates that the greatest numbers occurred in the cystadenocarcinomas than in the benign and borderline cystadenomas.

GİRİŞ

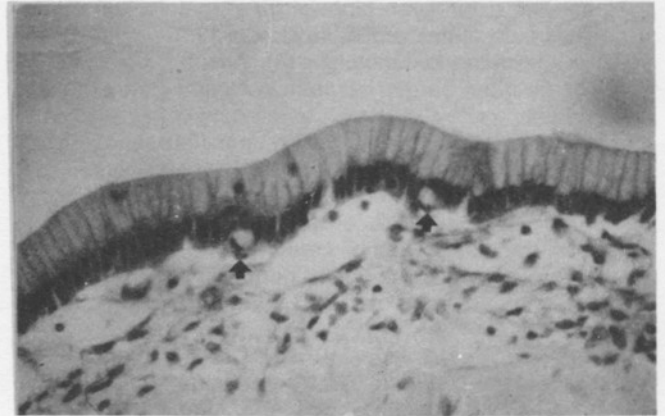
Overin müsinöz tümörlerinde arjentaflin hücrelerin varlığı ilk kez 1938'de Masson tarafından ortaya konmuş ve bunu diğer araştırmacılar izlemiştir (1). Fox ve arkadaşları bu tümörlerde arjirofil hücrelerin arjentaflin hücrelere göre üç kat fazla olduklarını bulmuşlardır (2). Kleme ve arkadaşları arjirofil hücrelerin müsinöz kistadenomların % 62'sinde, borderline tümörlerin % 60'da müsinöz kistadenomların ise % 51'inde mevcut olduğunu bildirmişlerdir (3). Scully ve arkadaşları da arjirofilinin kistadenomlarda % 32, borderline tümörlerde % 45 ve kistadenokarsinomlarda ise % 17 oranında saptandığını göstermişlerdir (4). Lauwerens ve arkadaşları ise tam tersine arjirofil hücrelerin kistadenomlarda % 62, borderline tümörlerde % 83 ve kistadenokarsinomlarda ise % 72 oranında bulunduğunu belirtmişlerdir (5).

Aynı şekilde Sporrang ve arkadaşları da arjirofil hücrelerin kistadenomlarda %18, borderline tümörlerde % 33 ve kistadenokarsinomlarda ise % 53 olarak bulmuşlardır (6).

Önceleri arjirofil ve arjentaflin hücrelerin müsinöz tümörlerdeki biyolojik önemi anlaşılamasa da Sporrang ve Lauwerens'in çalışmaları ile bu arjirofil hücre içeren müsinöz over tümörlerinde hormonal peptid salgınlının varlığı ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmalarda en sık karşılaşılan peptidlerin gastrin/kolesistokinin, somatostatin ve sekretin olduğu belirtilmektedir (6).

MATERYAL VE METOD

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı arşivinden 22 adet müsinöz kistadenom, 12 adet borderline ve 21 adet kistadenokarsinom saptanmış olup, intestinal farklılaşma için fırçamsı kenar formasyonu ve Goblet hücre varlığı, endokrin farklılaşma için ise arjirofilinin (Grimelius) ve arjentaflininin (Fontana) varlığı araştırılmıştır. Vakalarda standardizasyonu sağlamak ve daha sağlıklı sonuç almak amacı ile; her hastaya ait en az üç adet parafin bloktan rutin H+E kesitleri ile Grimelius, Fontana, Müskarmen ve Alcian mavisi preparatları hazırlanmıştır.



Resim 1: Benign müsinöz kistadenomda fırçamsı kenar formasyonu ve Goblet hücreleri (okla işaretli), H + E (*460)

BULGULAR

Tablo 1'den izlendiği gibi üç ayrı sınıfta incelenen müsinöz over tümörleri arjirofil ve arjentaflin hücre insidansları olarak birbirinden farklı sonuç vermişlerdir (Tablo 1).

Benign müsinöz kistadenomlarda görülen basit uniform müsinöz epitelde orana; borderline ve kistadenokarsinomlarda görülen daha kompleks ve daha fazla Goblet hücre içeren intestinal tipteki epitelde arjirofil hücreler daha fazla görülmüştür (Resim 1,2,3).

Sonuç olarak 22 adet benign müsinöz kistadenomun 10 tanesinde (% 45.4), 12 adet borderline müsinöz tümörün 7 tanesinde (% 58.3) ve 21 adet müsinöz kistadenokarsinomun 13 tanesinde (% 61.9) olmak üzere arjirofil hücre içeren tümör insidansının benignden maligne doğru gidildikçe artış gösterdiği gözlenmiştir (Tablo 2 ve Resim 4).

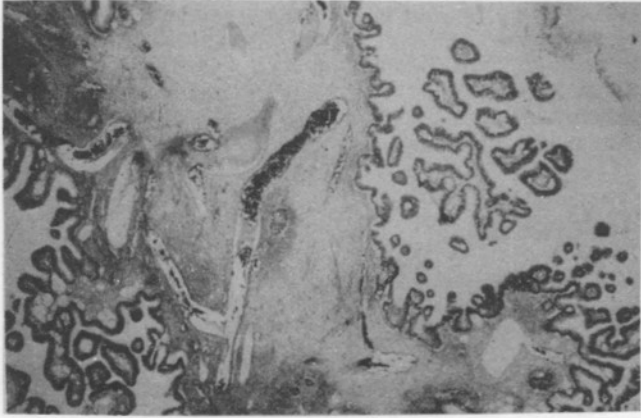
TABLO: 1

	BENİGN	BORDERLINE	MALİGN
Fırçamsı Kenar	% 59	% 83.3	% 47.6
Goblet Hücresi	% 18.2	% 58.3	% 76.2
Müsin	% 54.5	% 33.3	% 33.3
Grimelius	% 45.4	% 58.3	% 61.9
Fontana		% 16.6	% 14.3

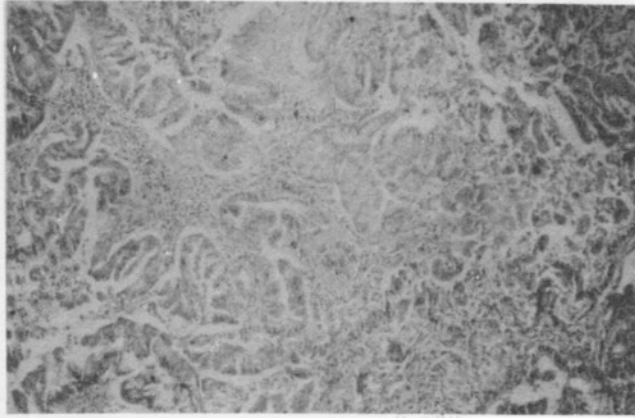
* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



Resim 2: Borderline müsinöz kistadenom, H + E (*230)



Resim 3: Müsinöz kistadenokarsino, H + E (*230)

Fox ve arkadaşları overin müsinöz tümörlerinde arjirofil hücrelerin arjentaflin hücrelere göre üç kat daha fazla olduklarını bulmuşlardır (2). Bizim çalışmamızda da bu oranın arjirofil hücreler lehine olmak üzere daha fazla olduğu bir kez daha saptanmış bulunmaktadır (Bkz. Tablo 1).

Yine Tablo 2'den anlaşılacağı gibi müsin mevcudiyeti benign tümörlerde daha fazla iken malign tümörlerde daha az olarak izlenmiştir.

Arjentaflin hücrelere ise benign tümörlerin hiçbirinde rastlanmazken, borderline tümörlerde %16.6 oranında, malign tümörlerde ise % 14.3 olarak bulunmuştur (Tablo 1 ve Resim 5).

Bu çalışmamızda arjentaflin ve arjirofil hücrelere, goblet hücresi ve fırçası kenarın mevcut olduğu intestinal tip tümörlerde daha fazla oranda rastlanmıştır. Özellikle goblet hücrelerinin Tablo 1'de de görüldüğü gibi benign tümörlere göre malign tümörlerde oldukça fazla oranda bulunduğu

saptanmıştır. Fırçası kenar formasyonunun dağılımı ile belirgin bir özellik göstermemektedir (Tablo 1).

TARTIŞMA

1964'de Fox ve arkadaşları tarafından müsinöz over tümörleri arjentaflin ve arjirofil hücreler (A-R hücreler) içeren ve intestinal epitele benzeyen "enterik tümörler" ve A-R hücreler içermeyen "nonenterik tümörler" olarak gruplandırılmıştır. Enterik tümörler olarak tanımlananlar teratomatöz orijinli olarak düşünülürken, diğer endoservikal tip metaplastik ve coelomik olarak sınıflandırılmıştır (2).

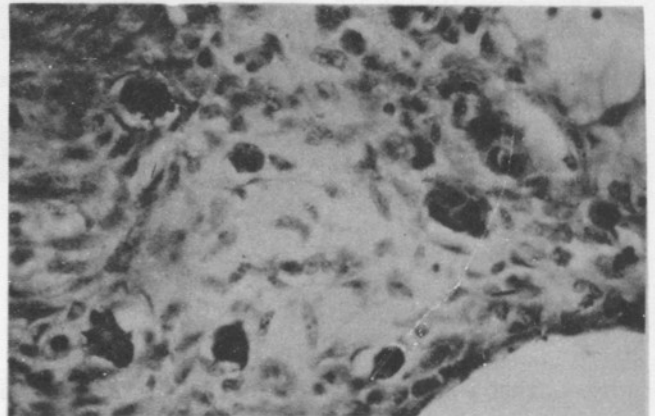
Yaptığımız bu çalışma; müsinöz over tümörlerindeki arjirofil hücre sayısının müsinöz kistadenom ve borderline kabul edilen tümörlerde az miktarda iken kistadenokarsinomlarda daha çok sayıda olduğu ve bunların çoğunluğunu intestinal tip tümörlerin oluşturduğunu göstermiştir.

Aynı konu üzerinde çalışan araştırmacılara göre; arjirofil ve arjentaflin hücre insidansını etkileyen faktörlerden birincisi; müsinöz kistadenomlar ile kistadenokarsinomlardaki farklı tümöral hücre dansitesidir. Buna bağlı olarak kesitlerde ortaya çıkan hücre sayısı da çok değişik olabilmektedir. Hatta borderline ve kistadenokarsinomlardaki tümör hücre dansitesinin, kistadenomlara göre 10 ile 100 katı daha fazla sayıda olduğu belirtilmiştir (6).

Arjentaflin ve arjirofil hücre insidansını etkileyen ikinci faktör; bu hücrelerin tümör epitelindeki irregüler ve "patchy" tarzındaki düzensiz dağılımlarıdır (6). Bu bilgiler ışığında alınan örnek sayısının bu konudaki çalışmalarda yer alan oranlarda etkili olduğu ve farklı yorumlara neden olabileceği gözönünde tutulmalıdır. Örneklemenin çok sayıda ve özellikle tümörün değişik yerlerinden olacak şekilde yapılması gereklidir.

Son olarak üçüncü faktörün de; yetersiz fiksasyon olduğu ileri sürülmektedir. Bilindiği gibi müsinöz tümörler genellikle büyük hacimlere ulaşan tümörler olup, kesit yüzlerindeki yoğun mukoid sıvı nedeniyle tümör parenkiminin derin kısımlarının yeterli fiksasyonu optimumdan oldukça uzaktır. Bu nedenle arjirofil ve arjentaflin hücrelerin visualizasyonu zorlaşmaktadır (6).

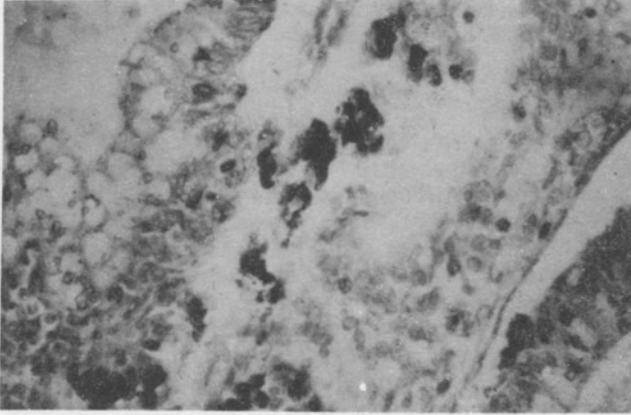
Önceleri arjirofil ve arjentaflin hücrelerin bu tümörlerdeki biyolojik önemleri anlaşılamasa da son yıllarda A-R hücreler içeren müsinöz over tümörlerinde hormonal peptidlerin varlığı ortaya çıkarılmıştır (4,6). En sık karşılaşılan peptidler; gastrin/kolesistokinin, somatostatin, glukagon, sekretin, neurotensin ve enkefalindir (4). Vakaların bazılarında birden



Resim 4: Müsinöz kistadenokarsinomdaki arjirofil granüler, Grime-lius (*460)

TABLO: 2

ARJİROFİLİ YÜZDESİ	BENİGN	BORDERLINE	MALİGN
Klemi	% 62	% 60	% 51
Scully	% 32	% 45	% 17
Lauwerens	% 62	% 83	% 72
Sporrong	% 18	% 33	% 53
H.Ü.T.F.	% 45.4	% 58.3	% 61.9



Resim 5: Müsinöz kistadenokarsinomdaki arjentaflin granüller, Fontana (*460)

fazla peptid hormon salınabilmesine rağmen klinik bulgu son derece nadir ortaya çıkabilmektedir. Literatürde müsinöz over tümörü ve Zollinger-Ellison Sendromu bulunan iki hasta vardır. Bunlardan birinin gastrit şikayeti müsinöz over tümörünün çıkarılışından sonra tamamen sona ermiştir (8,9). Çeşitli araştırmacılar klinik belirtilerinin olmayışının sebebi olarak; biyolojik aktif peptidlerin çok az miktarlarda yapımını, aralıklı salınımlarını, hızlı degradasyonlarını, biyolojik olarak inaktif peptid yapımını ve bazı semptom ve bulguların klinik olarak belirgin olmamasını ileri sürmektedirler (4).

Sonuç olarak, müsinöz over tümörlerinin bir kısmının intestinal ve endokrin farklılaşma gösterdiği ve bunların da çok az bir oranının peptid hormon yapımı bakımından fonksiyonel olduğu gösterilmiştir. Ancak aralarındaki ilişkiyi daha iyi gözlemleyebilmek için daha fazla retrospektif ve prospektif çalışmalara gerek duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Masson, P.; Un. Med. Canada, 67, 2: 1938.
2. Fox. H. Kazzas and Langley, F.A. Argyrophil and argentaffin cells in the female genital tract and in ovarian mucinous cysts. J. Path. 88: 479-488, 1964.
3. Kleim P.J. Pathology of mucinous ovarian cystadenomas: I-Argyrophil and argentaffin cells and epithelial mucosubstances. Acta Path. Microbiol. Scand. 186: 465-470, 1978.
4. Scully, R.E., Dayal Y., De Lellis R.A.: Mucinous tumors of the ovary with argyrophil cells, Am. J. Surg. Path. 8: 345-356, 1984.
5. Louwerens J.K., Schaberg A., and Bosman F.T.: Neuroendocrine cells in cystic mucinous tumors of the ovary, Histopathol. 7: 389-398, 1983.
6. Sporrang B., Alumets J., Falkmer S., Hakanson R.: Neurohormonal peptid immunoreactive cells in mucinous cystadenomas and cystadenocarcinomas of the ovary. Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 392: 271-280, 1981.
7. Long M.E. and Sommers S.C., Histochemical characterization of epithelial mucins in human ovarian mucinous tumors: J. Histochem. Cytochem. 16: 511, 1968.
8. Cocco A.E. and Conway S.: Zollinger-Ellison syndrome associated with ovarian mucinous cystadenocarcinoma. N. Engl. J. Med. 293: 485-486, 1975.
9. Long T.T., Borton T.K., Draffin R., Reeves W.J., and Mc Carty, K.S.: Conservative management of the Zollinger-Ellison syndrome. Ectopic gastrin production by an ovarian cystadenoma. JAMA 243: 1837-1839, 1980.