

BERRAK HÜCRELİ (MEZONEFROİD) ADENOKARSİNOMDA IŞIK VE ELEKTRONMİKROSKOPİK ÖZELLİKLERİ (*)

Büyükbabani, N (**) ., İplikçi, A (**) ., İlhan, R (**) .

ÖZET: Vaginanın berrak hücreli (mezonefroid) adenokarsinomu 1970'lere dek genellikle yaşlı kadınların bir tümörü olarak bilinmekte iken, bu tarihte genç kadınlarda rastlanan vakalar literatüre geçmeye başlamıştır. Erken yaş vaginal berrak hücreli adenokarsinomları çoğunlukla ikinci dekada ortaya çıkmaktadır. Vakamız bir yaşında bir kız çocuğundur. Vakanın gerek yaşı, gerekse materyelin elektromikroskopik yönden incelenmiş olması dolayısıyla, ilginç bulunacağını tahmin ederek vakaı bildirmeyi uygun gördük.

SUMMARY: Light and electronmicroscopic features in clear Cell (Mesonephroid) Adenocarcinoma: Cases of clear cell (mesonephroid) adenocarcinoma of the vagina, which was known as a tumor of older women until 1970's, begun to be reported in young women after this date; and later the role of exposure to synthetic nonsteroidal estrogens in the etiology of this tumor has been clasified. Vaginal clear cell adenocarcinomas of young women are usually encountered in second decade of life. Our case is a one year old baby. We found it appropriate to report this case since we believe that electronmicroscopic verification of the diagnosis and the age of the patient renders it quite out of the ordinary, and for that reason, interesting.

GİRİŞ

Vaginanın adenokarsinomlarına ait vaka bildirimlerine literatürde çok değişik adlar altında rastlamak mümkündür (3):

Adenokarsinom; Berrak hücreli Adenokarsinom; Mezonefroza; mezonefrik karsinom; Wolff kanalı karsinomu; papiller adenokarsinom; Endodermal Sinüs tümörü; Embriyonal Rabdomyosarkom; Sarkoma Botiroides; Alveoler rabdomyosarkom; Embriyonal karsinom; Çocuk vaginasının karsinomu gibi.

1970'lerin başında Allyn ve ark (1), Silverberg ve De Giorgi (12) vaginal "mesonephroma"ların klinik ve histopatolojik bulgulara dayanarak iki büyük gruba ayrılabilceğini öne sürdüler. Bunlardan ilki Emdodermal sinüs Tümörü olup daha çok erken çocukluk yaşında karşımıza çıkarlar. Genellikle posterior vaginal duvarda veya fornikslerde görülürler ve prognozları kötüdür. İkinci grup ise Berrak Hücreli karsinomlardır. Bu tümörler genç veya erişkin kadınlarda görülürler. Genellikle anterior veya lateral duvarlarda görülürler ve prognozları daha iyidir. Herbst ve arkadaşları (8) 1971'de Berrak hücreli karsinomların riskli gebelerde annede sentetik, non-streoid östrojenlerin kullanımı ile ilgili olabileceği ilk kez ileri sürmüşlerdir.

Burada 1 yaşında bir kız bebekte rastlanan vaginal tümörün ışık ve elektromikroskopik incelenmesi yapılacaktır.

MATERYEL VE METOD

Işık mikroskopisi için doku örnekleri % 4'lük formalin solusyonunda tespit edildi. Parafin bloklardan kesitler hazırlanarak H E,PAS, Diastaz sindiriminden

* 8. Patoloji Sempozyumu Samsun 1987'de bildiri olarak sunulmuştur.

** İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı.

sonra PAS ve tavşan anti-human α -Fetoprotein antikorları ile inkübe edilerek indirek immunoperoksidaz yöntemi ile α -Fetoprotein boyaları uygulandı.

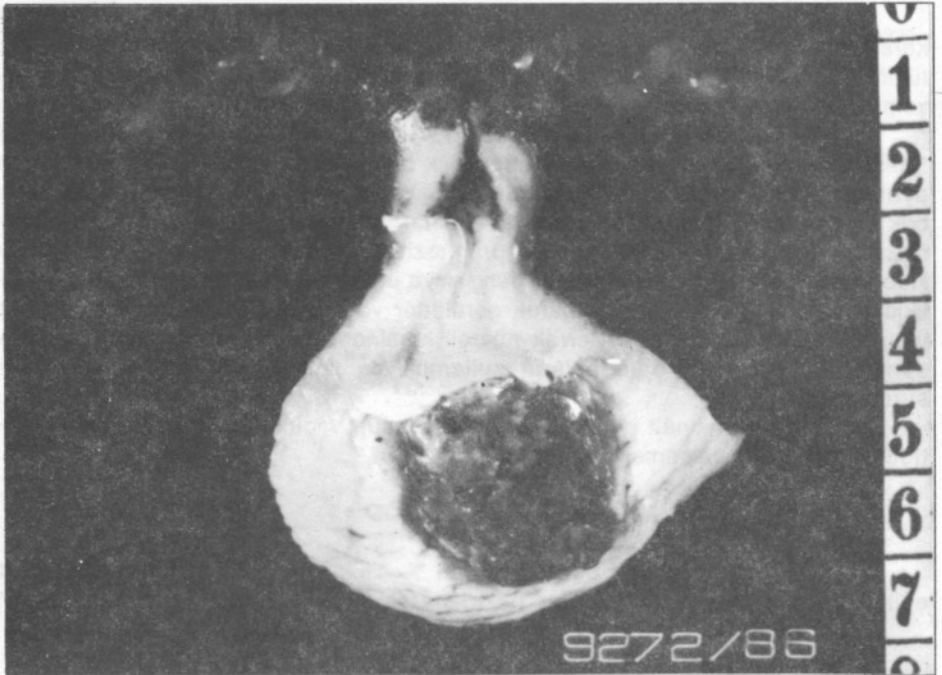
Elektron mikroskopisi için taze doku % 4'lük tamponlanmış formalinde tespitten sonra OSO_4 ile 1 saat postfiksasyona tabi tutuldu. En Blac Uranil Asetat ile muamele, Vestophal-W ile blokama, LKB Ultramicrotome ile yarı-ince kesitlerin (1μ), alınmasından sonra seçilen yerlerden ince kesitler ($500-700 \text{ Å}$) hazırlanarak Philips EM 301 ile incelendi.

VAKA

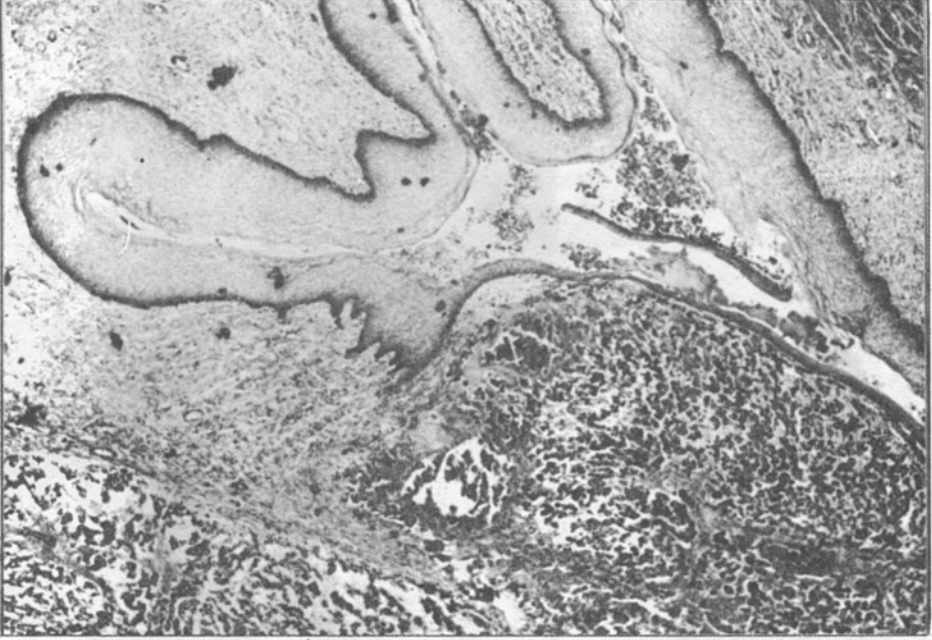
Vakamız 1 Ağustos 1986'da henüz 1 yaşında iken, 2 aydır süregelen vaginal kanama şikayeti ile başvurdu. Annenin hamileliği sırasında hiçbir ilaç kullanmamış olduğu öğrenilmiştir. Fizik incelemede kanlı vaginal akıntı saptanmış, vaginadan düşen doku parçalarına uygulanan histopatolojik inceleme sonrasında Berrak Hücreli (Mezonefroid) Adenokarsinom düşünülerek 6.8.1986'da total histerektomi+parsiyel vagina eksizyonu uygulanmıştır.

BULGULAR

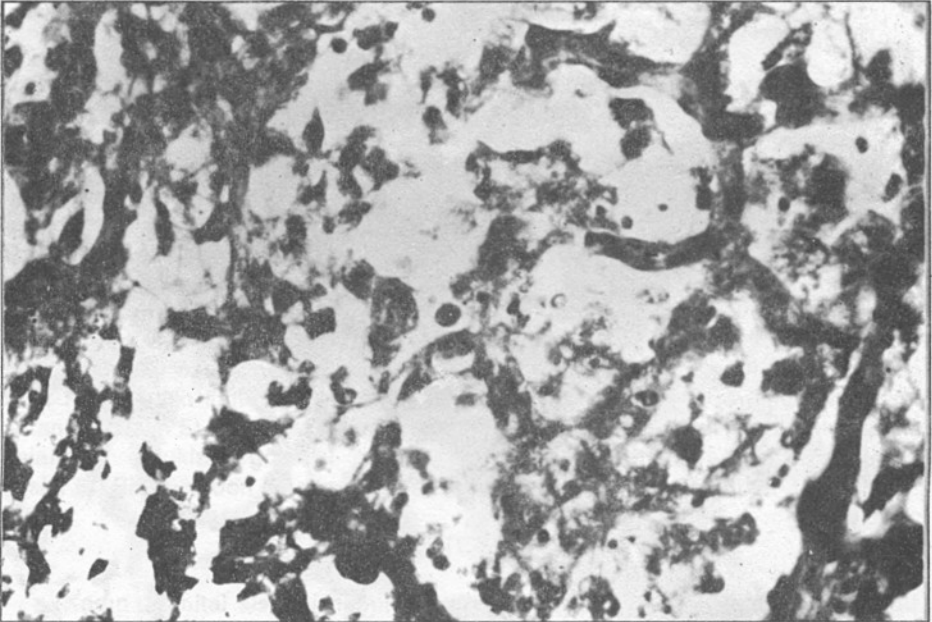
Makroskopisi: İlk biyopsi materyeli (Pat. Ana. Prot. No: 9062/86) Makroskopik olarak yaklaşık 4 cc hacminde, kirli pembe renkli doku parçaları şeklinde idi. Ameliyat sonrası elde edilen materyel ise 3 cm uzunluğunda her iki tubası bulunan, overleri bulunmayan uterus ile onunla birlikte çıkarılmış 2 cm uzunluğunda vagina



Resim 1: Vagina mukozası üzerinde kollum ile ilişkisi olmayan tümöral yapı görülmekte.



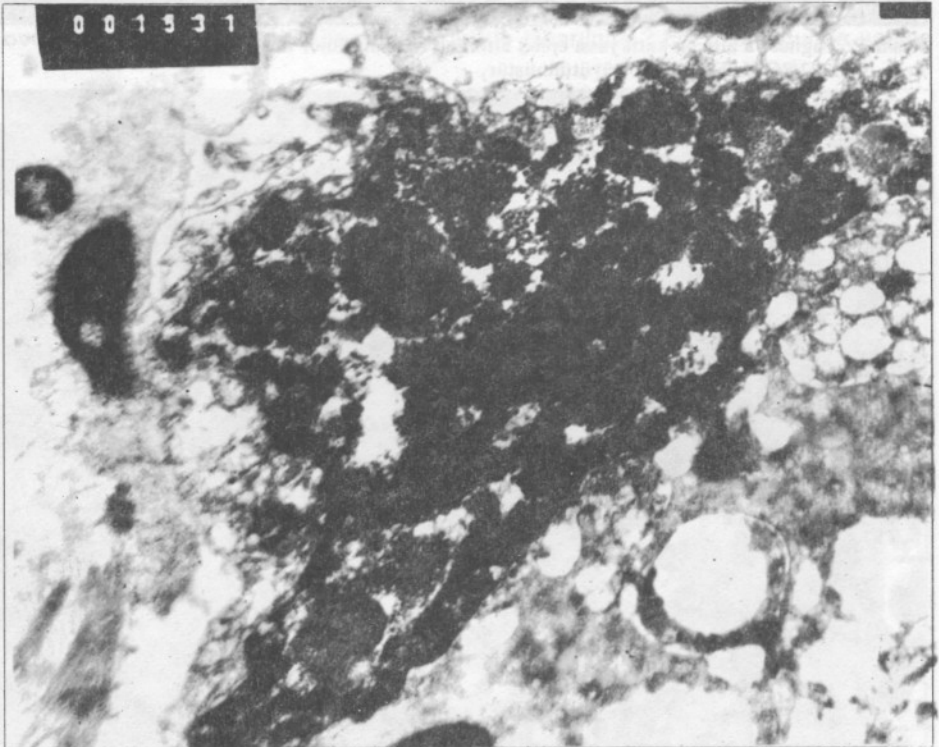
Resim 2: Vagina'ya ait çok katlı yassı epitel altında yer alan tümör dokusu görülmekte. (Biopsi Prot. No.9272/86) H+E x 32 kez büyütülmüştür.



Resim 3: Tümör hücrelerinin yaptığı tubulerve papiller bir hyalin görülmekte. (Biopsi Prot. No.9272/86) H+E x 310 kez büyütülmüştür.

parçası idi. Vagina mukozası üzerinde 2x2 cm boyutlarında esmer-kahverenkli, mukozadan 0,9 cm kabarıklık oluşturan tümöral oluşum mevcut idi. Tümör dokusunun kesiti açık kırmızı renkte olup, kıvamı yumuşaktı. Tümörün vagina duvarını infiltrate etmemiş olduğu ve kollum ile ilişkisi olmadığı görülmekte idi (Resim 1).

Işık mikroskopisi: Biyopsi materyeli ve ameliyat piyesinden elde edilen materyelde benzer histopatolojik bulgulara rastlandı. Vaginaya ait çok katlı yassı epitel altında yer alan tümör dokusunda (Resim 2) gevşek bir çatı görüldü. Histolojik görünüm bol papiller yapı, kistik yapılar ve tubuler yapılar şeklinde idi. Daha az olmakla birlikte tümör hücreleri solid kümeler oluşturmakta idiler. Tümör içinde geniş kanama ve nekroz alanları görülmekte idi. Hücreler belirgin pleomorfizm gösteren; genel olarak iri, oval, kaba kromatin yapılı nüveye sahip, geniş poligonal anofilik veya berrak sitoplazmaya sahip idiler. Tümör hücrelerinin meydana getirdikleri glandüler ve tübüler yapıların lümenlerinde açık eozinofilik boyanan sekret görüldü. Özellikle papiller yapılar üzerini döşeyen hücrelerde " kabara çivisi " görünümüne sıkça rastlandı. Tümör hücreleri arasında parlak eozinofilik renkte boyanan 4-5 eritrosit büyüklüğünde "hyalin cisimciklere rastlandı (Resim 3.) PAS ile güçlü pozitif boyanan bu cisimciklerde, boyanma özelliğinin diastaz sindiriminden sonra devam ettiği gözlemlendi. PAS ile hücre sitoplazmalarında saptanan granüler vasıfta pozitif boyanma özelliğinin, diastaz sindiriminden sonra kaybolduğu görüldü. --Fetoprotein için yapılan boyamada negatif sonuç alındı.



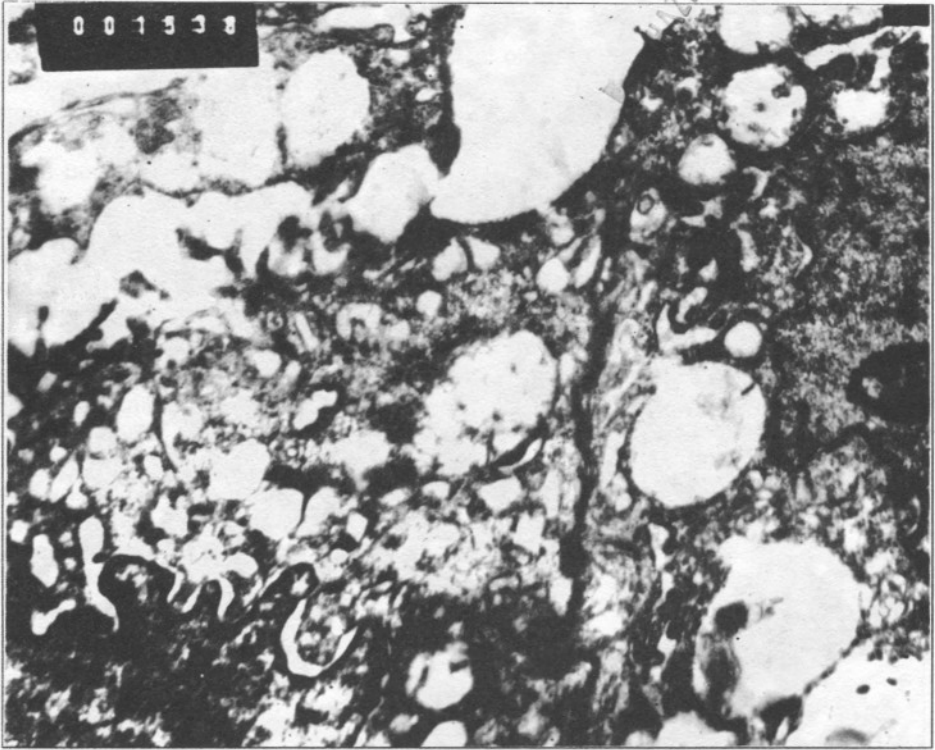
Resim 4: Bir tümör hücre sitoplazması içerisinde kümeler halinde glikojenin varlığı görülmekte. (Biopsi Prot. No. 9272/86) EM x 19300 kez büyütülmüştür.



Hücresel özellikler arasında, ortadaki bir lümen etrafında gruplar oluşturan tümör hücrelerinin lümene bakan kısımlarında kısa ve kalın mikrovillusların varlığı saptandı (Resim 5). Yanyana bulunan hücrelerde plazma membranlarının birbirlerine yaslanmış oldukları görüldü ve aralarında desmozomal bağlantılar saptandı (Resim 6). Bir hücreden diğerine uzanan sitoplazmik parmaklı çıkıntılar da görüldü.

TARTIŞMA

Kadın genital sistemi neoplazilerinin yaklaşık % 1'i vagina'da görülür. Bu tümörler arasında adenokarsinomlar son derece nadir yer tutar (2,9). Mezonefroma veya mezonefrik karsinom adı altında toplanabilecek tümörler



Resim 6: Tümör hücreleri arasında desmozomal bağlantılar görülmekte (Biopsi Prot. No. 9272/86) EM x 14500 kez büyütülmüştür.

over'de ilk kez Schiller (11) tarafından tanımlanmıştır. Bu yazar histolojide "kabara çivisi hücreleri" ve "Glomerüloid" yapıların varlığı üzerinde durmuştur. Saphir ve Leckner (10) ise berrak sitoplazmalı hücreler üzerinde durmuşlar ve böbrek berrak hücreli karsinomuna olan benzerliği yüzünden "hiper nefroid" terimini ilk kez kullanmışlardır. Bu tümörler hakkında 1970'lere değin oldukça az sayıda bildirime rastlanmaktadır (1). 1970'te Herbst ve Scully (7) 6'sı "berrak hücreli karsinom" olarak adlandırılan 7 vagina adenokarsinomu vakasını yayınlamışlardır. 1971'de Herbst (8) genç kadınlarda vaginal berrak hücreli adenokarsinomların artışına neden olarak, yüksek riskli gebelerde östrojen kullanımını göstermiş, sonraları bu varsayım doğrulanmıştır (9).

Vaginal berrak hücreli karsinomlarda iki grup söz konusu edilmektedir. Endodermal sinüs tümörü genellikle erken çocukluk yaşının bir tümörü iken, berrak hücreli karsinom daha çok genç erişkin ve erişkin kadınlarda görülmektedir (1). Endodermal sinüs tümörünün tubuler, retiküler solid dizilim özellikleri, berrak hücreli adenokarsinom ile benzeşebilen özellikler olmakla birlikte (1,3), Schiller-Duval cisimcikleri, intra ve ekstra sellüler hyalin cisimcikler endodermal sinüs tümörüne (EST) özgüdür (3). Bunun yanı sıra tümör dokusunda α -fetoprotein varlığı da EST tanısını destekleyici önemli bir bulgudur (3). Bu iki neoplazm arasında prognostik açıdan da büyük farklılık bulunduğundan bu ayırıcı tanı önem taşımaktadır (1,3).

Berrak hücreli adenokarsinomda elektron mikroskopik özellikler olarak tümör hücre sitoplazmalarında bol miktarda granüller halinde glikojen varlığı, hücrelerde lümen etrafında dizilme, tümör hücrelerinden lümene doğru uzanan değişken sayıda kısa ve kalın mikrovillusların varlığı, yan yana bulunan hücrelerde desmozomal bağlantılar bildirilmektedir (12,5). Bunun yanı sıra tümör hücre sitoplazmalarında rozetler veya massif birikimler tarzında glikojen varlığı önemli bulgudur (12,5). Granüler endoplazmik retikulum gelişmiş olup, bol mitokondri ve serbest ribozoma rastlanır (12).

SONUÇ

Vakamız 1 yaşında bir kız çocuğudur. Literatürde berrak hücreli adenokarsinom olarak değerlendirilmiş en küçük vaka 8 yaşındadır (6). Gerek bu özellik nedeniyle, gerekse ışık mikroskopik olarak, vakamızda saptanan diastaz'a dirençli PAS pozitif hiyalin cisimciklerin varlığı, bize EST'nu düşündürmüş, bununla birlikte yine bu tümörün en önemli diagnostik kriteri olan Schiller-Duval cisimciklerine rastlanmamış olması, α -fetoprotein için negatif sonuç alınması ve elektron mikroskopik tetkikte rastlanan bulguların literatürde berrak hücreli adenokarsinom için bildirilmiş bulgulara uygunluk göstermesi ışığında, (12,5,9), vakamız vagina'da yerleşim gösteren bir berrak hücreli adenokarsinom olarak değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Allyn, D.L., Silverberg, S.G., and Salzberg, A.M.: Endodermal Sinus tumor of the vagina. *Cancer* 27 (5): 1231-8, May (1971).
- 2- Blaustein, A., and Sedlis, A.: Diseases of the vagina. Ed. Ancel Blaustein. Pathology of the Female Genital Tract. Second Edition. Springer-Verlag. New-York Inc. (1982) kitabından.
- 3- Copeland, L.J., Sneige, N., Ordonez, N.G., Hancock, K.C., Gershenson, D.M., Saul, P.B., Kavanagh, J.J.: Endodermal Sinus tumor of the vagina and Cervix. *Cancer* 55 (11): 2558-65, June 1 (1985).
- 4- Demopoulos, R.I., Sitelman, A., Flotte, T., Bigelow, B.: Ultrastructural Study of a Female Adnexal Tumor of Probable Wolffian origin. *Cancer* 46 (10): 2273-80, Nov. 15 (1980).
- 5- Dickersin, G.R., Welch, W.R., Erlandson, R., Robboy, S.J.: Ultrastructure of 16 cases of clear cell Adenocarcinoma of the vagina and Cervix in Young Women. *Cancer* 45 (7): 1615-24, April 1 (1980).
- 6- Droege Mueller, W., Makowski, E.L., and Taylor, E.S.: Vaginal Mesonephric Adenocarcinoma in Two Prepubertal Children. *Am.J. Dis.Child.* 119: 168-70, Feb. (1970).
- 7- Herbst, A.L., and Schully, R.E.: Adenocarcinoma of the Vagina in Adolescence. *Cancer* 25 (4): 745-57, April (1970).
- 8- Herbst, A.L., Ulfelder, H., and Poskanzer, D.C.: Adenocarcinoma of the Vagina. *N.Engl. J.Med.* 284 (16): 879-81, (1971).
- 9- Robboy, S.J., Young, R.H., and Herbst, A.L.: Female Genital Tract Changes Related to Prenatal Diethylstilbestrol Exposure. Ed. Ancel Blaustein. Pathology of the Female Genital tract. Second Edition. Springer-Verlag New York Inc. (1982) kitabından.
- 10- Saphir, O., and Lackner, J.E.: Adenocarcinoma with clear cells (Hypernefroid) of the Ovary. *Surg. Gynec. Obstet.* 79: 539-43 (1944).
- 11- Schiller, W.: Mezonephroma Ovarii. *Amer J Cancer* 35 (1): 1-21, Jan (1939).
- 12- Silverberg, S.G., and De Giorgi, L.S.: Clear cell Carcinoma of the vagina. *Cancer* 29 (6): 1680-90, June (1972).