

Uterus Myomlarında, Mitotik Aktivitenin, Menstruel Siklus Fazları ile İlişkisi

THE RELATIONSHIP BETWEEN MITOTIC ACTIVITY AND MENSTRUAL CYCLUS PHASES IN UTERUS MYOMA

Dr.Fulya DÖKMECİ*, Dr.Arzu ENSARİ**, Dr.Ender TELLİ*, Dr.Serpil DİZBAY**, Dr.Özden TULUNAY", Dr. Sevim DİNÇER CENGİZ*

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi *Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, "Patoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Myoma uteri tanısı alan 35 hastanın, histerektomi sonrası, myom nüveleri ve endometrium kesitleri, histopatolojik olarak değerlendirilerek, myom kitlesinde mitotik aktivitenin menstruel siklus fazlarıyla ilişkisi araştırıldı. En yüksek mitoz oranı perimenopozal dönem olan 41-50 yaş arası hastalarda saptandı. Proliferasyon ve sekresyon fazındaki olgular arasında, mitotik aktivite açısından istatistiksel bir fark bulunmadı. Bu sonuçlar fizyolojik hormonal değişikliklerin mitotik aktivitede artışa neden olmadığını göstermektedir ($P>0.05$).

Anahtar Kelimeler: Leiomyoma, Mitoz sayısı, Proliferatif faz, Sekretuar faz, Progesteron, Östrojen

T Klin Jinekoloj Obst 1993, 3:158-161

Bu tümörlerde malignite tanısı, ağırlıklı olarak mitotik aktivite ile konur (1). Son görüş, on büyük büyütme alanında 10 ve üstünde mitoz sayısının malignite göstergesi olduğu, 5 ile 10 arasındaki mitoz sayısının ise malignite potansiyeli açısından şüpheli kabul edilmesi gerektiği şeklindedir (2). Utérin myomlarında artmış mitotik aktivitenin gestagen tedavisi altındaki hastalarda da görülmesi, mitotik aktivitenin gestagen tedavisi altındaki hastalarda da görülmesi, mitotik aktivite üzerine hormonal etkiye dikkat çekmiştir (3). Ancak Praysan ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada tipik leiomyom özelliği gösteren ve yüksek mitotik aktivite saptanan olguların klinik olarak da benign seyrettiğini ileri sürmüş ve bu tip olguların "şüpheli malignite potansiyeli" veya "düşükgrade leiomyosarkom" yerine, mitotik aktivite gösteren leiomyom olarak değerlendirilmelerini öne sürmüşlerdir. (4).

Geliş Tarihi: 16.12.1992

Kabul Tarihi: 10.5.1993

Yazışma Adresi: Dr.Fulya DÖKMECİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
ANKARA

SUMMARY

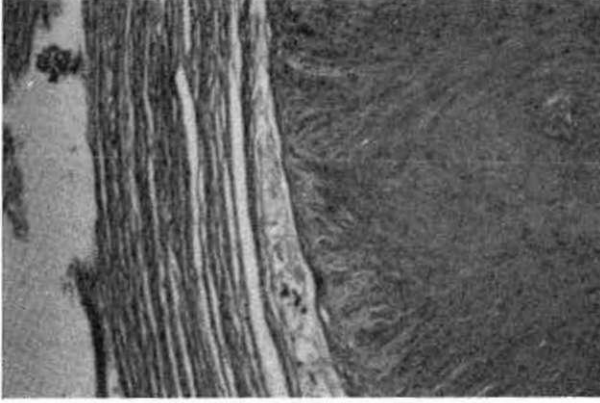
35 patients with myoma uteri underwent total abdominal hysterectomy. Their endometrial sections were examined histopathologically and the highest mitotic activity was found in perimenopausal women, ages 41-50 years. There was statistically no significant difference in mitotic activity of the cases who were in proliferative or secretory phases. These results indicate that functional hormonal alterations don't cause any increase in mitotic activity ($P>0.05$).

Key Words: Leiomyoma, Mitotic activity, Proliferative phase, Secretory phase, Progesterone, Estrogene

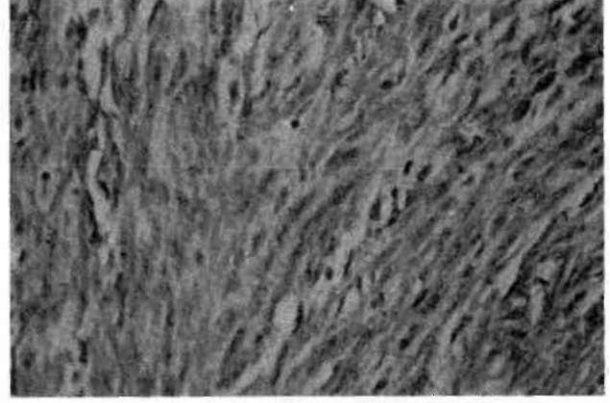
Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3:158-161

Kawaguchi ve arkadaşları, siklik hormonal değişikliklerin, mitoz üzerine etkisini göstermek amacıyla, menstrüel siklus fazları ile mitotik aktivite arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (5). Progesteron etkisine bağlı olarak, sekretuar fazda, mitotik aktivitede artış olduğu sonucuna vararak, bu dönemde yapılan operasyon piyeslerinin incelenmesi halinde yüksek mitoz oranları ile karşılaşılacağına, malignite tanısı konmadan önce gözönünde tutulması gerektiğini vurgulamışlardır.

Progesteronun, mitozu artırıcı etkisi olduğunu ileri süren bu görüşlerin aksine yıllardır savunulan ise progesteronun, östrojenik aktiviteyi antagonize ettiği, hücre proliferasyonunu önlediği, östrojen reseptörlerini azalttığı şeklindedir. Bütün bu farklı görüşlerin ortak arayışı ise, over steroidlerinin, myom gelişme mekanizmasına etkilerini ortaya koymaktır. Aynı amaçla biz de kliniğimizde myom tanısıyla histerektomi yaptığımız 35 hastadan elde edilen myom nüvelerinden hazırlanan doku kesitlerini, ışık mikroskopu altında inceleyerek, mitotik aktivite gösteren hücre sayısına göre bir karşılaştırma yaptık ve myomlardaki mitotik ile siklus günleri arasında korelasyon olup olmadığını inceledik.



Şekil 1. Myom nodülünün, myometriümden demarkasyonu (X 10)



Şekil 2. Myom nüvesinden hazırlanan bir kesitte pleomorfik sahalar (X 40)



Şekil 3. Myom nüvesinden hazırlanan kesitte, mitotik aktivite gösteren hücrelerin dağılımı (X40, X80)

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, A.Ü.T.F Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, myoma uteri tanısı ile 1990-1991 yıllarında histerektomi yapılan 35 hastanın operasyon piyeslerinin, A.Ü.T.F. Patoloji A.B.D, endometrium ve myom nüvelerini örnekleyecek şekilde ayrı kesitler hazırlanıp, hemotoksilen eozin ile boyanıp, histopatolojik incelenmesiyle yapıldı (Şekil 1,2). Makroskopik incelemede, piyeslerin 9'unda tek myom nodülü, 26'sında multiple myom nodülleri mevcut idi. Tüm piyeslerin endometrium kesitleri, Noyes ve arkadaşlarının kriterlerine göre değerlendirilip, siklusun hangi fazında olduğu tesbit edildi. (6). Tüm myom sahalarında, 10 büyük büyütme alanında ki (x 400) mitoz sayıldı. Uniform değerlendirme sağlamak için her vaka da, her nodul için random üç alan taranarak, mitoz tarama ve sayım işlemi yapıldı (Şekil 3). Ortalama değer bulundu. Multiple myom nodülü içeren olgularda, nodüllerin hepsinden preparat hazırlanıp, mitoz sayısı en fazla olanlar vakanın mitoz değerini oluşturdu. İstatiksel değerlendirmeler, A.Ü.T.F. İstatistik Kürsüsünde yapıldı. Değerlendirmelerde tek yönlü varyans analizi ve Fisher exact (kesin khi kare) testleri kullanıldı.

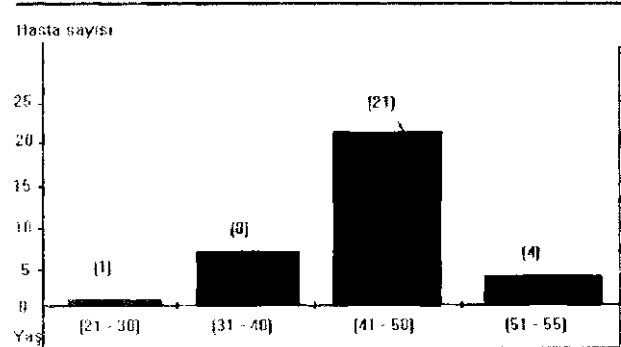
Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3

SONUÇLAR

Çalışma grubunun yaşları, 28-55 yaş arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 42,5 bulundu. En çok dağılımı 41-50 arasındaydı. Dekadlara göre hasta dağılımı Tablo 1'de gösterildi.

Ortalama mitoz sayısının dekalarda göre dağılımı incelendiğinde, en az mitoz sayısını 21-30 yaş grubu ile 50 yaş üstündeki hastalarda, en yüksek mitoz oranı ise perimenopozal dönem olan 41-50 yaş arası hastalarda saptadık (Tablo 2). En yüksek mitoz sayısı 100

Tablo 1. Leiomyomu olan hasta sayısının, yaşlara dağılımı



Tablo 2. Dekadlara göre, ortalama mitoz sayısının dağılımı.

Hasta sayısı	Ortalama mitoz sayıları (100BBA)
21-30	0
31-40	17
41-50	14
51-55	10

Tablo 3. Mitoz sayısının siklus fazlarına dağılımı (p>0.05)

Siklus fazları	Oigu(n)	Top.mitoz (100BBA)	Ortalama mitoz (x)
Erken proliteratif	17	210	12,3
Geç proliteratif	7	120	16
Erken sekretuar	8	120	15
Geç sekretuar	3	30	15

BBA /40 olarak bulundu. Noyes'e göre endometrial siklusun 18.günü ile uyumlu sekretuar faz gösteren, multiple myomları olan 41 yaşında bir olguydu. Litaratürde de en fazla olarak bildirilen 100 BBA/54 mitozun, erken sekretuar fazda görülmüş olduğu dikkati çekti. (5). Proliferasyon ve sekresyon fazında ki olgular arasındaki mitotik aktivite açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (P>0.05) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, menstrüel siklus fazlarının, leiomyomlarda mitotik aktivite üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmadığı sonucuna vardık. Bu konu ile ilgili yapılan araştırmalarda karşıt görüşler ileri sürülmeğe de hepsinde ortak sonuç leiomyomlardaki büyüme üzerine, anlamlı bir farklılık yaratmadığı sonucuna vardık. Bu konu ile ilgili yapılan araştırmalarda karşıt görüşler ileri sürülmeğe de hepsinde ortak sonuç leiomyomlardaki büyüme üzerine, östrojen ve progesteronun birlikte etki ettiğidir.

Bazı otörler, leiomyom hücrelerinin büyümesinde sadece östrojenin değil progesteron varlığının da gerektiğini ileri sürmekte ve bunu explant kültür sistemlerinde gösterdiklerini ifade etmektedirler (7). Bunun da ötesinde uterin leiomyoması olan hastalardan sadece progesterinle tedavi edilenlerde, myomlardaki mitotik aktivitede, östrojen-progesterin preparatı alanlar ile kontrol grubundakilere göre anlamlı artış saptandığını, menstrüel siklus fazlarıyla, mitozun ilişkisi araştırıldığında ise leiomyomlardaki mitotik aktivitenin sekretuar fazda daha yüksek bulunduğunu belirtmektedirler. Uterin fibromyomlarda, progesterinlerin, mitotik aktivite üzerine üzerine etkisini araştıran atörler saf progesterin olarak sadece medroksiprogesteron asetat (MPA) kullanmışlar ve bunu da yüksek dozda uzun süreli verdiklerinde, en

fazla mitoz sayısını bu grupta görmüşlerdir. Ancak MPA'nın belki de direkt spesifik bir etkiyle mitojenik aktivite yaratmış olabileceği, bu durumun tüm sentetik progesterinlere genelleştirilemeyeceğini de vurgulamışlardır (3).

Leiomyom ve myometriumdaki elde edilen kültürlerinin sex steroidlerinin etkisi altında ultrastrüktürel yapısı incelendiğinde, sadece progesterin eklenen hücre kültürü, çok zayıf proliferasyon göstermesi nedeniyle ultrastrüktürel çalışmaya bile dahil edilemezken, sadece östrojen eklenen grup ile östrojen + progesterin eklenen grup ve kontrol grubundaki hücrelerin iyi proliferasyon olduğu ve ultrastrüktürel yapıları incelendiğinde de gerek nükleus gerekse sitoplazmik organellerinin benzer yapıları gösterdiği dikkati çekmiştir (7).

Reseptör düzeyinde yapılan çalışmalar incelendiğinde, myomatöz dokudaki progesteron ve östrojen reseptörlerinin, myometrial dokudakilerden anlamlı fazla bulunduğu endometrial dokudakilerden ise anlamlı az bulunduğu dikkati çekmektedir. Myomatöz dokudaki progesteron ve östrojen reseptörleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmadığı görülmektedir (8,9).

Pollow ve arkadaşları, myometriuma göre leiomyomlarda östradiol'ün östrona dönüşümünün anlamlı ölçüde azaldığını bunun, östrojenin lokal olarak myomatöz dokuda relatif birikime neden olduğunu ve artan östrojenik etkiyle östrojen ve progesteron reseptörlerinin indüklendiğini, bunun sonucunda da östrojen ve progesteron reseptör reseptörlerinin seviyesinde myometriumdaki seviyeye göre artış olduğunu belirtmişlerdir (10). Östradiol'ün östrona dönüşümünü sağlayan 17 B hidroksi steroiddehidrogenaz enzimi, progesteron tarafından indüklenebilir (11). Bu enzimin erken sekretuar fazda, proliteratif faza göre aktivitesinin 10 kat daha arttığı gösterilmiştir. Bu açıklamaya göre, erken sekretuar fazda, myomatöz dokularda östrojenik aktivitede azalma ve sonuçta östrojen ve progesteron reseptörlerinin seviyesinde myometriumdaki seviyeye göre artış olduğunu belirtmişlerdir (10). Östradiol'ün östrona dönüşümünü sağlayan 17 B hidroksi steroiddehidrogenaz enzimi, progesteron tarafından indüklenebilir (11). Bu enzimin erken sekretuar fazda, proliteratif faza göre aktivitesinin 10 kat daha arttığı gösterilmiştir. Bu açıklamaya göre, erkem sekretuar fazda, myomatöz dokularda östrojenik aktivitede azalma ve sonuçta östrojen ve progesteron reseptörlerinin seviyesinde de düşüş beklenmelidir. Leiomyomlarda, Steroid reseptör konsantrasyonunun ve normal menstrüel siklusedaki varyasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada, progesteron reseptörleri en fazla midsikluseda saptanırken (12), sekretuar fazda her iki reseptör düzeyinde de progresif bir düşüş gözlenmektedir (13). Bu sonuçlar yukarıdaki tezimizi desteklemektedir.

Tüm bu görüşler, sekretuar fazda, uterin leiomyomlardaki mitotik aktivite artışının, progesterona bağlı olarak proliteratif fazdan daha yüksek olduğunu iddia eden Kaxaguchi ve arkadaşlarının sonuçlarıyla çe-

üşmektedir. Eksojen yüksek progesterin (MPA) etkisiyle, leiomyomlarda mitotik aktivite artışı gözlemlendiğini belirten çalışmalar ise sınırlıdır. Farklı preparatlarda geniş hasta grubu üzerinde uygulanmadan, kesin bir yoruma varmak imkansızdır.

Sonuç olarak siklusedaki fizyolojik hormonal değişiklikler, leiomyomlarda, mitotik aktivite de anlamlı bir fark oluşturmamaktadır. Dolayısıyla mitotik aktivite yönünden şüpheli bulunan tüm myom olgularının, sikluseda yada eksojen progesterin kullanım öyküsü dikkate alınmaksızın malignite şüphesiyle değerlendirilmeye alınmasının erken tanı lehine olacağı şüphesizdir.

KAYNAKLAR

1. Taylor HB, Noms HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. Diagnosis and prognosis of leiomyosarcomas. Arch Pathol 1966;82:40-4.
2. Zaloudek CI, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. In: Fenoglio C, Wolff M, eds. Progress in surgical pathology. Mosson Publishing, 1981: 3:1-35.
3. Tiltman A.J. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. Int J Gynecol Pathol 1985; 4:89-96.
4. Prayson RA, Hart WR. Mitotically active leiomyomas of the uterus. Am J Clin Pathol 1992; 97:14-20.
5. Kawaguchi K, Fuji S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mori T. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:637-41.
6. Noyes RW, Hertig A, Rock AJ. Dating and the endometrial biopsy. Fertil Steril 1950; 1:3.
7. Kawaaguchi K, Fujii S, Konishi I, Okamuro H, Mori T. Ultrastructural Study of cultured smooth muscle cells from uterine leiomyoma and myometrium under the influence of sex steroid. Gynecol Oncol 1985; 21:32-41.
8. Soules Mr, Mccarty Ks. Leiomyomas: Steroid receptor content. Am J. Obstet Gynecol 1982; 143:6.
9. Wilson E, Yang F, Ress E D. Estradiol and Progesterone Binding in Uterine Leiomyomata and in normal uterine tissues. Obstet Gynecol 1980; 55:1.
10. Pollow K, Sinnecker G, Boguoi E, Pollow B. In vitro conversion of estradiol. 17 B into estrone in normal human myometrium and leiomyoma. J. Clin Chem Clin Biochem 1978; 16:493.
11. Tseng L, Gurdip E. Induction of human endometrial estradiol dehydrogenase by progestins. Endocrinology 1973; 97:825.
12. Schmidt - Gollwitzer M, Eiletz J, Genz T, Pollow K. Determination of estradiol, estrone and progesterone in serum and myometrium: Correlation with the content of sex steroid receptors and 17 B-hydroxysteroid dehydrogenase activity through out the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1979; 49:370.
13. Bayard F, Damilano S, Robel P, Baulieu EE. Cytoplasmic and nuclear estradiol and progesterone receptors in human endometrium. C Clin Endocrinol Metab 1978; 46:635.