

KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA MÜSİN İÇERİĞİ

Dr. Nihal KILINÇ*, Dr. H. Gülşen YILMAZ**, Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM*,
Dr. İ. Hamdi KARA***, Dr. Mehmet ÖZAYDIN*

ÖZET: Kolorektal karsinomların özel bir tipi olarak bilinen müsinöz karsinom (MK) klinik ve patolojik özellik bakımından nonmüsinöz tipten birçok farklılıklar içerir. Bu çalışmada 1997-2001 yılları arasında kliniğimize gelen 149 olgu retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik olarak müsin miktarı %50'den fazla olanlar MK, %50'den az olanlar nonmüsinöz karsinomlar (NMK) olarak gruplandırıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, grade, stage ve prognoz ilişkileri incelendi. Tüm olgularımızın yaş ortalaması 49.41±14 idi. Olgularımızın %23.4'ünde MK, %76.5'de NMK mevcuttu. MK'lu hastaların %13.4'ü (20 olgu) kadın ve bunların %35'i (7 olgu) 40 yaş altındaydı. Her iki tümör yerleşiminde rektosigmoid bölgeyi sağ kolon takip ediyordu (p<0.01). Beş yıllık sağ kalımın MK'larda, NMK'lara oranla daha kötü olduğunu saptadık (p<0.05). Kolorektal karsinomlarda, yüksek oranda müsin içeriği saptandığında tümör lokalizasyonu, invazyon derinliği, diferansiyasyon derecesi ve evre gibi diğer prognostik faktörlerle beraber değerlendirilip kapsamlı tedavi protokolu uygulanmalıdır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kolorektal karsinom, müsin

SUMMARY: MUCINOUS COMPONENT IN COLORECTAL CARCINOMAS. It is known that mucinous carcinoma (MC) which is special type of colorectal carcinoma has worse prognosis. It has many differences about clinical and pathological characteristic from nonmucinous type. In this study the data of 149 patients in our department between years 1997-2001 were reviewed. On histopathologic examination tumors with mucin content higher than 50% were named as MC while the ones with mucin content lesser than 50% were named as nonmucinous carcinoma (NMC). The characteristics such as age, sex, location of tumor, grade, stage and prognosis in both groups were compared. Mean age of our cases was 49.41±14. There were 23.4% MC and 76.5% NMC. 13.4% (20 cases) patients with MC were female and 35% (7 cases) of them younger than 40 years old. The most common location was rectosigmoid followed by right colon in both tumor (p<0.01). Overall 5 years survival was worse in patients with MC than NMC (p<0.05). When the content of mucin in a colorectal carcinoma is high the physician should evaluate that factor with such as location of tumor, depth of invasion, grade and stage the other prognostic criteria and plan on extensive treatment protocol.

KEY WORDS: Colorectal carcinoma, mucin

GİRİŞ

Müsinöz karsinomlar kolorektal karsinomların özel bir tipidir (1). Batı ülkelerinde bütün kolorektal karsinomların %10-15'ini, rektal kanserlerin %33'ünü oluşturur (2). Tanımında değişik görüşler vardır. Bazı uzmanlar tümörün en az %50'sinin, bazıları ise en az %75'inin müsin komponenti içermesi durumunda tümörü MK olarak tanımlarlar (1,2). MK'ların kolloid ve taşlı yüzük hücreli karsinom (TYHK) olmak üzere iki alt grubu vardır. Kolloid karsinomlarda müsin ekstrasellüler, taşlı yüzük hücreli karsinomlarda intrasellüler lokalizasyondadır (2). MK'lar kolorektal karsinoma göre klinik ve patolojik olarak farklı davranırlar. Bu tümörler sıklıkla genç ve herediter nonpoliposis kolon kanserli hastaları etkiler. Yaşamın ilk üç on yılında kolorektal kanserli hastaların %79-83'ünde çoğunlukla MK (kolloid ve TYHK eşit oranda) görülür ve prognozları oldukça kötüdür (3). Beş yıllık yaşam %17 olup, ortalama 33 aydır (4). Özellikle rektal MK' larda prognoz daha kötüdür (2,5,6).

Kolorektal karsinomlarda yaş, cinsiyet, lokalizasyon, tümör çapı, histolojik tip, lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon varlığı, lenf nodu ve uzak organ metastazı, DNA ploidi, mukus varlığı, tümörün biyolojik davranışını etkileyen önemli parametrelerdir (7).

Bu çalışmada, müsin varlığının prognostik öneminin olup olmadığını araştırmak amacıyla yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, grade, stage ve prognoz ilişkisi araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

1997-2001 yılları arasında kolorektal karsinom tanısı alan 149 olgunun kayıtları retrospektif olarak incelendi.

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

*** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı

Olguların yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyon, grade, stage ve 5 yıllık sağ kalım bilgileri patoloji raporlarından ve cerrahi kliniğinden elde edildi. Olgularımıza ait formalinle tesbit edilen ve Hematoksilin Eozinle boyanan kesitler, retrospektif olarak ışık mikroskobu ile yeniden incelendi. Hastalığın stage için American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Centre Le Cancer (UICC)' in oluşturduğu TNM sınıflaması yapıldı (8). Tümörler glandüler ve solid yapılarına göre Grade I (iyi diferansiyasyon), Grade II (orta diferansiyasyon), Grade III (az diferansiyasyon) olarak üç grade grubuna ayrıldı (9).

Müsin içeriği %50'den fazla intrasellüler (TYHK) veya ekstrasellüler- olanlar MK, %50'den az olanlar ise NMK olarak sınıflandırıldılar (9) Tüm olgulara Müsikarmen ve Alcian Blue (PH=2.5) boyamaları yapıldı.

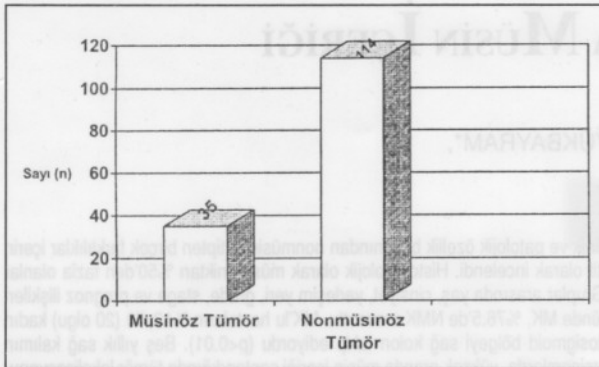
İstatistik değişkenlerin analizinde ise iki bağımsız grubun yüzdelerini karşılaştıran student's t testi kullanıldı. Veriler ortalama (SD olarak verildi. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya kolorektal karsinom tanısı alan 149 olgu alındı. Olgularımızın 35'i (%23.4) değişik oranlarda müsin içeriğine sahip olan MK, 114'ü (%76.5) müsin içeriği taşımayan NMK idi (Şekil 1).

Yaş ortalaması NMK grubunda 49.46±14.52 (yaş aralığı 14-74), MK grubunda ise 49.21±16.01 (yaş aralığı 20-70) idi. NMK olgularda 50,59±14,51 kadın, 48,43±14,56 erkek, MK'da 46,67±14,47 kadın, 52,15±17,75 erkek şeklinde cinsiyet dağılımı mevcuttu ve bu verilere göre MK sıklıkla erkeklerde gözlenmekteydi. MK ile NMK cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 1).

Olgularımızda her iki tümör tipi de daha sıklıkla rektal-



Şekil 1: Olguların dağılımı

sigmoid bölgede ikinci sıklıkta çıkan kolonda yerleşmekteydi ($p<0.01$) (Tablo 2).

Müsinöz komponenti %50'den fazla olanlar (22 olgu) Grade III olarak kabul edildi. Diğer olguların (13 müsin içeriği %50'den az olanlar ve 114 NMK) grade dağılımı Tablo 3'de gösterildi. Nonmüsinöz tümör grubunda Grade II olgular diğer gradelere göre fazla idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$) (Tablo 3).

TABLO 1: OLGULARIMIZIN YAŞ VE CİNSİYET DAĞILIMI

	Müsinöz Tümör (n=35)		Nonmüsinöz Tümör (n=114)		p
	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Erkek n (%)	
>40	13 (37,15)	9 (25,71)	37 (32,45)	41 (35,97)	>0,05
<40	7 (20)	6 (17,14)	14 (12,28)	22 (19,29)	>0,05
Toplam	20 (57,15)	15 (42,85)	51 (44,73)	63 (55,27)	>0,05

TABLO 2: OLGULARIN TÜMÖR YERLEŞİM YERİ

Yerleşim yeri	Histolojik Tip	
	Müsinöz Tümör (n=35)	Nonmüsinöz Tümör (n=114)
Çekum	2	5
Çıkan kolon	6	19
İnen kolon	2	10
Rektosigmoid bölge	25	80
Toplam	35	114

*Her iki tümör tipi de rektosigmoid bölgede daha sık yerleşmektedir ($p<0.01$)

TABLO 3: OLGULARIMIZIN GRADE DAĞILIMI

Grade	Histolojik Tip		p
	Müsinöz Tümör* (n=13)	Nonmüsinöz Tümör (n=114)	
Grade I	2	11	
Grade II	7	68**	<0.001
Grade III	4	23	

*Müsinöz komponenti %50'den fazla olan olgular,

**Nonmüsinöz Tm grade II ($p<0,001$)

TABLO 4: OLGULARIN TNM SINIFLAMASINA GÖRE EVRELERİ

Evre	Müsinöz Tümör n (%)	Nonmüsinöz Tümör n (%)	Toplam n (%)
I (T1,2 N0 M0)	1 (2,9)	6 (5,2)	7
II (T3,4 N0 M0)	4 (11,4)	51 (44,8)**	55
III (T1-4 N1-3 M0)	21 (60)*	26 (22,8)	47
IV (T1-4 N1-3 M1)	9 (25,7)	31 (27,2)	40

*Müsinöz Tm evre III ($p<0.001$), **Nonmüsinöz Tm evre II ($p<0.001$)

TABLO 5: EVRELERE GÖRE 5 YILLIK YAŞAM ORANLARI

Evre	Yaşayan/Toplam Hasta		P
	Müsinöz (n=16) n (%)	Nonmüsinöz (n=42) n (%)	
I (T1,2 N0 M0)	1/1 (100)	4/5 (80)	=0,833
II (T3,4 N0 M0)	2/3 (33,3)	14/16 (87,5)	=0,422
III (T1-4 N1-3 M0)	1/9 (11,1)	3/13 (23)	=0,450
IV (T1-4 N1-3 M1)	0/3 (0)	1/8 (12,5)	=0,727
p	<0,05	>0,001	

Tümör gruplarının evre dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir. Müsinöz tümörlerin %60'ı evre III, nonmüsinöz tümörlerin %44,8'i evre II idi. İstatistiksel olarak her iki tümör tipinde kendi grupları içinde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

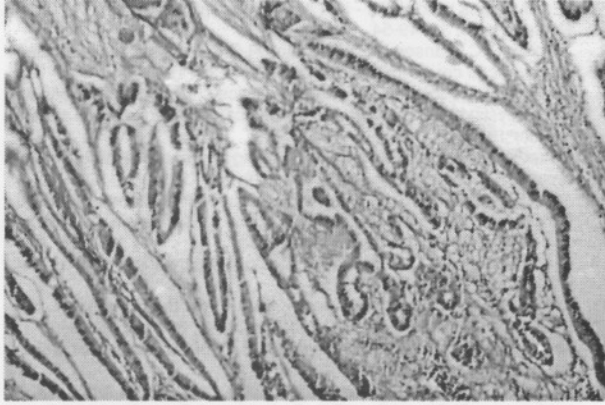
Serimizde, cerrahi kliniğinde ilk iki yılda opere edilen 58 hastanın klinik takip bilgilerine göre, 5 yıllık yaşam oranları açısından müsinöz ve nonmüsinöz tümörler arasında bütün evrelerde farklılık bulunmadı ($p>0.05$). MK' larda ileri evrelerde prognozun kötü olduğunu saptadık ($p<0.05$). (Tablo 5).

TARTIŞMA

MK'lar kolorektal kansinomların %10-15'ini, taşlı yüzük hücreli kansinomlar (TYHK) ise tüm kolorektal kansinomların %1.1'ini oluşturur (4). Kolorektal kansinomlar Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre adenokarsinom, MK, TYHK ve diğer nadir gruplar olmak üzere tiplere ayrılır (9). MK; ekstrasellüler veya intrasellüler alanda berrak, jelatinöz vaskülar müsin içeren bir adenokarsinom türüdür (10). Müsin havuzu için yapılan çalışmalarda %50-80 gibi değişen oranlar bildirilmiştir (2,6).

Müsin üretiminin kansinomun doğal gidişini nasıl etkilediği tam olarak bilinmemekle birlikte mukoid materyalin, mekanik basıncı ile tümörün çevresindeki dokuyu ayırabildiği, hem neoplastik hücrelerin yayılımını hem de lenfatik yayılımı kolaylaştırarak immün cevabı engellediği, tümör hücrelerinin mukopolisakkarit örtü ile kaplanması nedeniyle immünolojik olarak tanınmasının önlenmesi rapor edilmiştir (2,11). Ayrıca perivasküler ve parakortikal lenfosit birikiminin önlenmesinde kötü prognozda önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır (2).

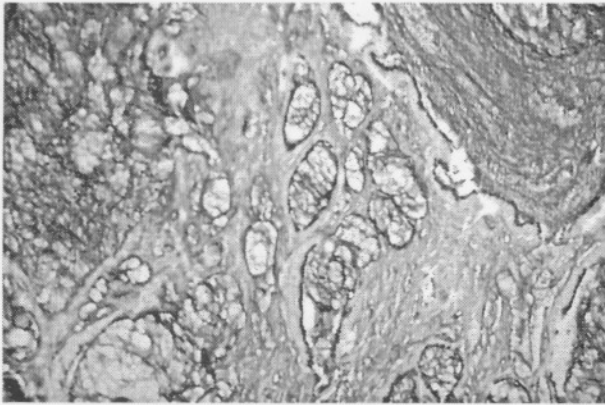
Bazı kaynaklarda, tümörün tüm seri kesitlerinde müsinöz komponentin baskın olması ya da en büyük çapından alınan kesitte hacminin yarısından fazlasının müsin oluşması halinde tümörün MK olarak değerlendirildiği bildir-



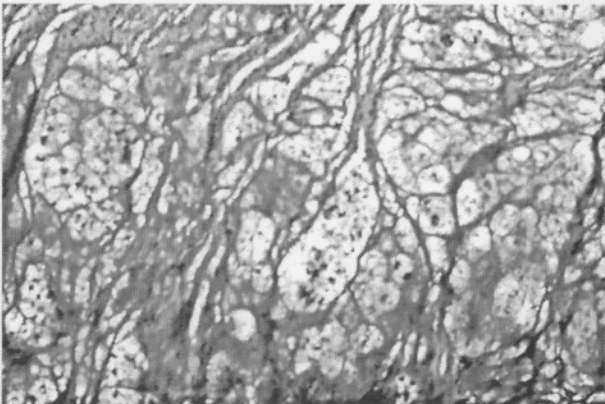
Resim 1: Tümör kitlesi içinde serbest müsin kitleleri izlenmektedir (Müsin x200).

rilmiştir (12). Müsin üretimi intrasellüler olduğunda ve neoplastik hücrelerin %50'sinden fazlasında bulunduğu lezyon TYHK olarak nitelendirilir. Müsinöz tümörler içinde ekstrasellüler tip, intrasellüler veya TYHK tipten daha sık görülür. İntrasellüler tip morfolojik olarak midedeki TYHK'larla aynıdır. TYHK tipin prognozu oldukça kötüdür (2,4).

Wiggers ve ark. (7) çalışmalarında prognostik faktör olarak müsin materyali içeriğinin önemini vurgulamışlar-



Resim 2: Alcian Blue ile pozitif boyanan müsin kitleleri (Alcian Blue x200).



Resim 3: Kas lifleri arasında geniş müsin kitleleri izlenmektedir (PASx200).

dır. Hem müsinöz komponentinin dağılımı (intra veya ekstrasellüler) hem de genellikle müsin içeriğinin sülfomüsin olduğu ve sialomüsin değişimin kötü prognostik faktör olabileceğini belirtilmektedir. Ancak bu ilişkinin istatistiksel korelasyonu ispatlanmamıştır (13).

Kolorektal karsinomların müsinöz ve TYHK tipleri histogenezis, davranış ve klinik seyir açısından farklılıklar gösterdiği, prognostik belirleyiciliklerinin olduğu görüşü yaygındır (10,14). Bizim çalışmamızda da, kolorektal karsinom türlerinin klinikopatolojik özelliklerinin farklılık gösterdiği ve müsinöz komponentin prognozu etkilediği tespit edildi.

Kolorektal karsinomların (glandüler ve solid yapılarına göre), %15-20'ni Grade I (iyi differansiyasyon), %60-70'ini Grade II (orta differansiyasyon), %15-20'ini Grade III (az differansiyasyon) oluşturmaktadır (15). Bizim olgularımızın da %50,3'ü Grade II idi.

MK'un daha çok erkeklerde gözlendiği belirtilse de, cinsiyet farkı gözlemlenmediğini bildiren çalışmalarda mevcuttur (16). Serimizde kolorektal karsinomda, histolojik tipten bağımsız olarak, cinsiyet farkı izlenmedi.

MK'un gençlerde insidansının arttığını savunan çalışmalar mevcuttur. Özellikle 40 yaş altında daha sık olduğu, bu tümörlerin ülseratif kolit, villöz adenom, genetik yatkınlık ile birlikteliklerinin rol aldığı bildirilmiştir (6,11,16). Olgularımızın yaş ortalaması 49.41 ± 14.73 (yaş aralığı 14-75) idi ve %50'si 52 yaşın altında saptandı.

Tümörün lokalizasyonu MK'lu olgular ile NMK'lu olgular karşılaştırıldığında müsinöz tümörlerde rektosigmoid bölgeden sonra tümör yerleşiminin en fazla sağ kolon olduğu, NMK'lu olgularda ise rektosigmoid bölgeyi inen kolon takip ettiği belirtilmektedir (2,6). Minsky ve ark (12). Tümördeki müsin miktarı arttıkça bu histolojik tipin kolondaki dağılımının arttığını ancak rektumda ise azaldığını tespit etmişler. Olgularımızda her iki tümör tipi de daha sıklıkla rektosigmoid bölgede ikinci sıklıkta çıkan kolonda yerleşmekteydi.

MK olgularının NMK'lu olanlara oranla daha ileri evrede tespit edildiği saptanmıştır (5,17). Çalışmamızda MK %60'ı evre III, NMK'da %44,8'i evre II idi ve MK'ların NMK'lara göre daha ileri evrede olduğu tesbit edildi. Damar ve sinir invazyonları MK olgularında ve ileri evrede NMK'larda daha yüksek oranda saptandı. Bu sonuçlar, literatürle uyumlu idi (4,5,16).

Kolorektal müsinöz karsinom klinik özellikleri, müsin yüzdesi, tümör yerleşim yeri, diferansiyasyon derecesi, evresi, damar ve sinir invazyonu, lenf nodu tutulumu gibi değişkenleri ile iyi tanımlanmış histolojik bir antite olmasına rağmen müsin içeriğinin prognostik belirleyiciliği hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda müsin içeriğinin varlığının prognozu kötü etkilediği belirtilirken (2,6,17) bazıları ise prognozda hiçbir belirleyiciliğinin olmadığını yalnızca bazı hasta gruplarında prognostik belirleyiciliği olduğunu bildirmektedirler (5,11,14).

MK ve NMK'da tümör müsin miktarının %50 üzerinde olmasına bağlı olarak kolorektal karsinomların prognozlarında farklılık tesbit edilmiştir (6,10). Beş yıllık sağ kalım MK'lu olgularda (%19-34), NMK olanlara (%49-53) oranla daha düşüktür (2,8). Minsky ve ark. (16) MK olgularında 5 yıllık sağ kalımın daha kötü olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmamızda, istatistiksel olarak 5 yıllık sağ kalım oranları açısından MK ve NMK'lar arasında bütün evrelerde

anamlı bir fark saptanmazken. MK'larda evre artıkça prognoz kötüleşmekteydi. Çalışmamızda; müsin içerik taşıyan tümörlerin yüksek gradeli, ileri evrede ve beş yıllık sağ kalımın daha kötü olduğunu saptadık.

Sonuç olarak; kolorektal karsinomlarda özellikle %50 üzerinde müsin içeriği bulunması kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmiştir. Müsin komponentinin varlığı hastalığın daha agresif seyir göstereceği ve prognozun kötü olacağı konusunda tümör lokalizasyonu, diferansiasyon derecesi, tümör invazyonu ve evre gibi diğer prognostik faktörlerle beraber değerlendirilmelidir. Bunun tedavi protokolünün belirlemede ve hastalığın prognozu açısından önemli bir kriter olduğu unutulmamalıdır. Müsinöz komponent %50'nin altında bile olsa bu patoloji raporlarında mutlaka belirtilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sasaki O, Atkin WS, Jars JR. Mucinous carcinoma of rectum. *Histopathology* 1987; 11: 259-272.
2. Symonds DA, Vickery AJ. Mucinous carcinoma of colon and rectum. *Cancer* 1976; 37: 1891-1990.
3. Mills SE, Allen MS. Colorectal carcinoma in the first three decades of life. *Am Surg Pathol* 1979; 3:443.
4. Secco GB, Fardelli R, Campora E, Lapertosa G, Gentile R, Zoli S, Prior C. Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology* 1994; 51: 30-34.
5. Green JB, Timmcke A E, Mitchel WT, Hicks TC, Gathright JB, Ray

- JE. Mucinous carcinoma - just another colon carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 49-54.
6. Umpleby HC, Ranson DL, Williamson R.C.N. Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1985; 72: 715- 718.
7. Wiggers T, Arends JW, Schutte B, Volovics L, Bosman FA. Multivariate analysis of pathologic prognosis indicators in large bowel cancer. *Cancer* 1988; 61: 386-395.
8. Hutter RVP, Sobin LH. A universal staging for cancer of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 367-368.
9. Jass JR, Sobin LH. *Histological typing of intestinal tumors. World Health Organization International Histological Classification of Tumours*, 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1989.
10. Minsky BD, Mies C, Rich TA, et al. Colloid carcinoma and rectum. *Cancer* 1987; 60: 3103-3112.
11. Okuno M, Ikehara T, Nagayama M, Kato Y, Yui S, Umeyama K. Mucinous colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1988; 54 (11): 681-685.
12. Minsky B. D. Clinicopathologic impact of colloid in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 714-719.
13. Ming S. Adenocarcinoma and other malignant epithelial tumors of intestines. In: Si-Chun Ming (Ed). *Pathology of Gastrointestinal Tract*. WB Saunders Co, Philadelphia, 1992; 816-857.
14. Connelly JH, Robey-Cafferty, Cleary KR. Mucinous carcinomas of the colon and rectum: an analysis of 62 stage B and C lesions. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 1022-1025.
15. Sternberg SS. *Diagnostic Surgical Pathology* 3.th ed. A Wolters Kluwer Company, Newyork, 1999, p: 1436.
16. Yamamoto S, Mochizuki H, Hase K, Yamamoto T, Okhusa Y, Yokoyama S, Ushitani Y, Tamakuma S. Assessment of clinicopathologic features of colorectal mucinous adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 166; 257-261.
17. Consorti F, Lorenzotti A, Midirı G, Di Paola M. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: a prospective case-control study. *J Surg Oncol* 2000; 73: 70-74.

