

Kolorektal karsinomlarda transizyonel mukoza varlığı ve prognostik histopatolojik kriterler arasındaki ilişki

Dr. Esra Erden* Dr. Serpil Dizbay Sak* Dr. Özden Tulunay*

ÖZET

Primer kolorektal adenokanser (PKA) içeren kolonlarda tümöre komşu veya tümörden uzak sahalarda mukoza kalınlığı ve müsin içeriği artmış olan, aynı zamanda müsin yapısında sialomüsin hakimiyeti bulunan kolon mukozaları Transizyonel Mukoza (TM) olarak isimlendirilir. Bu tür mukoza varlığının ve miktarının prognoz üzerine etkili olduğu ileri sürülmektedir. Prospektif olarak yapılan bu çalışmada 58 PKA'da TM varlığının çeşitli histopatolojik kriterlerle ilişkisi araştırılmıştır. TM varlığı ile tümörün diferansiasyonu, Dukes evresi, gelişme tarzı, lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Anahtar kelimeler: Transizyonel mukoza, Kolorektal adenokarsinoma, Prognoz.

Kanserden ölüm nedenleri arasında kolorektal karsinomlar, akciğer kansinomlarını takiben ikinci sırada yer almakta ve beş yıllık yaşam %30-32 olarak bildirilmiştir. Bu tümörlerde prognozu etkileyen en önemli faktörler lokal tümör nüksü, tümörün hücrel diferansiasyonu, barsak duvarındaki yaygınlığı, evresi ve gelişme şeklidir.^{1,2} Son yıllarda tümöre komşu, mukoza kalınlığı artmış ve müsin içeriğinde sialomüsin hakimiyeti olan mukozalar Transizyonel Mukoza (TM) olarak isimlendirilmekte ve bu mukozanın prekanseröz bir özellik taşıyabileceği ileri sürülmektedir.^{3,4,5,6} Ayrıca TM varlığının prognoz ile ilişkili olabileceğini de gösteren birtakım araştırmalar mevcuttur. Buna göre rezeksiyon sınırlarında sialomüsin hakimiyeti bulunan olgularda lokal nükslerin daha fazla olduğunu,^{1,7,8} lenf ganglionu metastazı yapmamış karsinomlarda TM uzunluğu ile prognoz arasında ters orantı bulunduğunu,⁹ ileri dönem karsinomlarda ise sialomüsin hakimiyetinin diğer tümörlere göre daha belirgin olduğunu gösteren³ bazı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada da, primer kolorektal adenokanserli (PKA) olgularda TM varlığının çeşitli histopatolojik parametrelerle ilişkisi prospektif olarak incelenmiştir.

SUMMARY

Transitional mucosa is a mucosa around colonic carcinoma which has two main features, elongation and branching of the mucosal crypts with dilatation of goblet cells, and an alteration in the ratio of sulphomucins to sialomucins. In some series an inverse correlation between the amount of transitional mucosa and prognosis was reported. In this report, the presence of transitional mucosa and its relations with various histopathologic parameters were studied. No significant statistical correlation between the presence of transitional mucosa and differentiation, Duke's stage, growth pattern and lymph node metastasis was assessed.

Key Words: Transitional mucosa, Colorectal adenocarcinoma, prognosis.

MATERYAL-METOD

Ağustos 1989, Kasım 1990 tarihleri arasında 15 aylık sürede Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gelen 58 primer kolorektal adenokarsinom (PKA) prospektif olarak incelenmiştir.

Kolektomiler %10'luk formalin tesbitini takiben tümör lokalizasyonuna göre açılmış, tümörden tüm duvarı içerecek yeterli sayıda örnek alınmış, ayrıca tümörle devam eden normal görünümlü mukozada TM'nin varlığını araştırmak amacıyla her olgudan 4-8 örnek alınmıştır. Ayrıca cerrahi sınırlardan ve ayıklanan lenf ganglionlarından örneklem yapılmıştır. Bunlar rutin doku takibi ve parafine gömme işlemini takiben Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyanmıştır. H-E ile tümörün Dukes'e göre evresi, yayılım tarzı, diferansiasyonu, lenf ganglionunda metastaz varlığı, tümör komşuluğundaki mukoza ve cerrahi sınır mukozası incelenmiştir. Ayrıca tümöre komşu ve cerrahi sınırlardaki mukoza, müsin içeriğinin gösterilmesi amacıyla High iron diamine/Alcian blue (HID/AB) pH 2.5 boya yöntemi ile boyanarak incelenmiştir. Buna göre kript yüksekliği 0.5 mm.'den çok, müsin içeriğinin %50'den fazlası sialomüsin özelliğinden olan mukozalar TM olarak kabul

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD

edilmiştir.

PKA'lar iyi, orta ve kötü fideransiye olarak üç grupta değerlendirilmiştir. Nukleusları uniform şekil ve büyüklükteki hücrelerden oluşan, çok iyi taklid edilmiş adenoid yapılar meydana getiren tümörler iyi, adenoid yapı oluşturmamayan, yer yer kordon ve solid adalar meydana getiren tümörler kötü, bu iki diferansiasyon arasında histolojik görüntü oluşturan tümörler ise orta diferansiye adenokanser olarak sınıflandırılmıştır. Tümörde predominant olan diferansiasyon, tümörün diferansiasyonu olarak kabul edilmiştir.

PKA'lar büyüme tiplerine göre ekspansif ve infiltratif büyüme şekli olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Buna göre tümör sınırlarında disseksiyonlar yaparak ilerliyorsa infiltratif, periferi iterek büyüyorsa ekspansif büyüme tipi olarak değerlendirilmiştir.

PKA'lar Dukes'e göre evrelendirilmiştir. Sırasıyla kanser mukozada sınırlı ise A, mukozayı aşmış ancak lenf ganglionu metastazı yoksa B, ganglion metastazı mevcut ise C evresine sokulmuştur.

Bulguların değerlendirilmesinde Chi-square testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Serimizi oluşturan 58 PKA'a komşu mukozalar incelendiğinde 42 olguda TM varlığı tesbit edilmiş olup bunlardan 9'unda cerrahi sınırlarda da TM mevcudiyeti saptanmıştır.

PKA'lar hücrel diferansiasyon yönünden araştırıldığında Tablo I'de görüldüğü gibi 34 (%59) olgu orta, 14 (%24) olgu kötü, 10 (%17) olgu iyi diferansiye özellikte bulunmuştur. Tümör diferansiasyonu ile TM varlığı arasındaki ilişki araştırıldığında TM'nin sıklıkla orta diferansiye (25 olgu, %59), bunu izleyen sıklıkta kötü diferansiye (12 olgu, %48) ve en az oranda da iyi diferansiye (5 olgu, %11) tümörlere eşlik ettiği dikkati çekmekle birlikte (Tablo I) farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. (Chi-square: 3.78, $p>0.05$).

PKA'ların gelişme tarzı (growth pattern) Tablo II'de gösterilmiştir. Ekspansif büyüme tarzı gösteren 28 olgunun 26'sında (%92) ve infiltratif gelişimli 30 olgunun 19'unda (%63) tümöre komşu mukozanın TM özelliği göstermiştir. TM ve normal özellikli tümöre komşu mukozanın tümör büyüme tipi ile ilişkisi araştırıldığında gelişme tipi ile bu özelliklerin istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tesbit edilmiştir. (Chi-square: 0.34, $p>0.05$) (Tablo II).

Dukes evreleme sistemine göre PKA'ların %62'sinin (36 olgu) Dukes B, %37'sinin (22 olgu) Dukes C grubunda olduğu, Dukes A grubunda hiç vaka bulunmadığı saptanmıştır. TM ve normal özellikteki komşu mukozanın Dukes evreleme sistemine göre dağılımı araştırıldığında her iki tip komşu mukozanın Dukes B'de yoğunlaştığı gö-

Tablo 1: 58 PKA'a tümöre komşu mukoza özelliği ve tümör diferansiasyonu.

TKM*	Diferansiasyon			
	İyi	Orta	Kötü	Toplam
TM	5	25	12	42
Normal	5	9	2	16
Toplam	10	34	14	58

* Tümöre komşu mukoza

Tablo 2: Büyüme tipinin, tümöre komşu mukoza görüntüsüne göre dağılımı.

Büyüme Tipi	TKM*		Toplam
	TM	Normal	
Ekspansif	26	5	28
Infiltratif	19	11	30
Toplam	42	16	58

* Tümöre komşu mukoza

Tablo 3: Tümöre komşu mukoza tiplerinin Dukes evrelerine göre dağılımı

TKM*	Dukes evresi			
	A	B	C	Toplam
TM	-	27	15	42
Normal	-	9	7	16
Toplam	-	36	22	58

* Tümöre komşu mukoza

Tablo 4: Tümöre karşı mukoza tiplerinin, ganglion metastazı gelişimi ile ilişkisi

TKM*	Lenf Ganglionu Metastazı		Toplam
	Var	Yok	
TM	15	27	42
Normal	7	9	16
Toplam	22	36	58

* Tümöre komşu mukoza

rülmüştür. İstatistiksel olarak araştırıldığında Dukes evresi ve TM varlığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (Chi-square: 0.07, $p>0.05$) (Tablo III).

Serimizi oluşturan 58 PKA'un 22'sinde lenf ganglionu metastazı saptanmıştır. Lenf ganglionu metastazının TM varlığı ile ilişkisi araştırıldığında, 42 TM özellikli komşu mukozaya sahip olgunun 15'inde (%35) metastaz varlığı gözlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak araştırıldığında bu ilişkinin anlamlı olmadığı tesbit edilmiştir. (Chi-square: 0.88, $p>0.05$) (Tablo IV).

PKA'ların 9'unda hem tümöre komşu mukoza alanlarında hem de cerrahi sınır mukozalarında TM varlığı gözlenmiştir. Cerrahi sınırlarında TM izlenen bu 9 olgunun 5'inde lenf ganglionu metastazı saptanmıştır. Normal görünümüne sahip cerrahi sınır mukozasına sahip 49 olgunun ise 16'sında lenf ganglionu metastazı gözlenmiştir. Cerrahi sınırlarında TM bulunan olgularda bulunmayanlara göre lenf ganglionu metastazı daha sık gözlenmekle birlikte bu ilişki, istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. (Chi-square: 0.88, $p>0.05$) (Tablo V).

TARTIŞMA

Kolorektal kansinomer kanser ölümleri içerisinde ikinci sırada bulunmaktadır. Bu kadar sık rastlanan kanser grubunda prognozu belirleyici faktörlerin aydınlatılması, tedavi ve takip şemasında ona göre düzenlenmesi çalışmaları uzun yıllardır yapılmaktadır. Tümörün grade'i, müsin miktarı, lenfosit infiltrasyonu gibi faktörler başta olmak üzere çok sayıda parametrenin prognoz üzerinde etkili olduğu bilinmektedir.^{10,11} Son yıllarda PKA içeren kolonlarda makroskobik olarak normal görünen, ancak müsin miktarı ve mikroskobik ölçümlerle kript yüksekliği artmış ve müsin içeriğinde sialomisin hakimiyeti olan mukoza alanları TM olarak adlandırılmış ve bu tip mukoza varlığının prognoz üzerine etkili olabileceği görüşü ortaya atılmıştır.^{1,3,6,9} İlk olarak PKA'lar komşuluğunda gelişen mukoza alanları olarak tanımlanan TM'nin daha sonra kanser içeren kolonlarda tümörden uzak sahalarda da bulunabileceği gösterilmiştir. Ancak TM'nin natürü henüz kesin olarak açıklanamamıştır. Bir grup araştırmacı bu gelişimin prekanseröz bir yapıyı temsil ettiğine inanırken diğer bir grup ise TM'nin herhangi bir stimulusa sekonder olarak gelişen rejeneratif bir cevap olduğunu ileri sürmektedirler.^{3,5,12,13,14,15} TM'nin prekanseröz bir patoloji olduğunu savunan bazı araştırmacılar bir adım daha ileri giderek, TM varlığının prognozu olumsuz etkilediği görüşünü ortaya atmışlardır.^{1,7,8,9,16}

Bilindiği gibi kolorektal kansinomerlarda sağkalım üzerine etkili en önemli faktörlerden biri tümörün grade'i ve evresidir. Ayrıca tümör büyüme tarzının da prognoz üzerine etkili olduğu bilinmektedir.^{2,11} Çalışmamızda bu prognostik histopatolojik özelliklerin TM varlığı ile ilişkileri araştırılmış ayrıca kolektomilerin cerrahi sınırlarındaki mukoza özellikleri, histopatolojik olarak saptanabilen prognostik bir kriter olan lenf ganglionu metastazı ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Tümöre komşu ve tümörlü kolonlarda lezyondan uzak sahalarda TM'nin bulunmasının kötü prognostik bir kriter olduğu ileri sürülmektedir. Bu görüşten yola çıkarak prognostik bir parametre olan tümörlerdeki hücresel diferansiasyonu TM varlığı ile karşılaştırdığımızda hem TM, hem normal özellikli komşu mukozaya sahip tümörlerin çoğunlukla orta diferansiye özellikte bulunduğu saptanmıştır. PKA'lar geliş-

Tablo 5: Cerrahi sınır mukoza özelliğinin lenf ganglionu metastazı ile ilişkisi

Cerrahi sınır Mukozası	Lenf Ganglionu Metastazı		Toplam
	Var	Yok	
TM	5	4	9
Normal	16	33	49
Toplam	21	37	58

me tarzı ve Duker evresi açısından değerlendirilğinde de TM varlığının kötü prognostik kriter olan infiltratif büyüme tipi ve ileri Duker evresi ile istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ayrıca prognostik açıdan en önemli kriterlerden biri olan lenf ganglionu metastazı ile TM varlığı arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Cerrahi sınırlarda TM bulunmasının lokal nüksü arttırdığı ve dolayısı ile sağkalımı kısalttığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur.^{1,7,8,9} Çalışmamızda prognostik olarak önemli olduğunu düşündüğümüz lenf ganglionu metastazı varlığının cerrahi sınırda TM bulunması ile ilişkisini araştırdık ancak aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadığını gözledik. Sonuçlarımızla uyumlu olarak Greaves ve arkadaşları 100 olgulu bir çalışmada rezeksiyon sınırlarında TM varlığı ile tümör lokalizasyonu, diferansiasyonu, evresi ve büyüme tarzı arasında ilişki bulunmadığını saptamışlardır. Ancak bu araştırmacılar bu parametrelerden bağımsız olarak TM varlığının doğrudan sağkalım süresi üzerine etkili olduğunu göstermiştir.⁹ Benzer bir sonuç Habib ve arkadaşlarının 250 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada elde edilmiştir.¹ Serimizde hasta takibi yapılmadığından sağ kalım üzerine etkili olan yalnızca histopatolojik parametreler değerlendirilmiştir. Ancak tümöre komşu ve tümörden uzak mukoza alanları olan cerrahi sınırlarda TM bulunan olguların uzak süreli takipleri TM varlığının prognoz üzerine etkisini gösterebilecektir. Bilindiği gibi TM'da izlenen sialomüsin hakimiyeti embriyolojik ve erken fetal dönemdeki kalın barsak mukozasının müsin özelliklerine benzemektedir. Deneyisel tümör modellerinde de karsinogenezin erken safhalarında müsin yapısındaki bu değişiklik gösterilmiştir.^{17,18,19} Ayrıca sialomüsin artışının fonksiyonel atipiyi gösterdiği ve onko-fetal regresyon olduğu ileri sürülmektedir.^{8,19} Bu tür bir regresyon ve fonksiyonel atipinin, bizim değerlendirdiğimiz prognostik kriterlerle saptayabildiğimiz anlamlı bir ilişkisi bulunmasa bile, potansiyel bir tehlike olduğu düşünülmüştür. Bilindiği gibi hücre yüzeyindeki fazla sialik asit nöraminidaz ile ortadan kaldırılır. Bunun hücre yüzeyindeki tümör spesifik antijenik alanların immünoreaktif hücreler için daha kullanılabilir bir hale getirilmesi için yapıldığına inanılmaktadır.²⁰ TM'da sialik asit fazla olduğuna göre bu bölgedeki hücreler immünoreaktif hücreler için daha zor bağlanabilir bir özellik göstermektedir. Bunun sonucu

olarak, kesin olmamakla birlikte, deneysel çalışmalar hücre yüzeyindeki sialik asit miktarı ile tümör immünojenitesi arasında ters ilişki bulunduğunu desteklemektedir.⁹ Bizim olgularımızda da TM varlığı ile histopatolojik parametreler arasında ilişki kurulamamış olması uzun sürede bu tip mukozanın immünojenik etkisini ortadan kaldırmayacaktır. Bu etkinin, olgularımızın, uzun süreli takiplerinde ortaya çıkması muhtemeldir.

Sonuç olarak PKA nedeniyle yapılan kolektomilerde,

onkofetal regresyonun, fonksiyonel atipinin ve immünojenik olumsuz etkinin söz konusu olduğu TM'nın saptanması durumunda, rezeksiyon sınırlarında ve daha sonra yapılacak kontrol biopsilerinde, basit, ucuz ve oldukça sensitif olan HID/AB pH 2.5 boyası yönteminin kullanılması ile TM varlığının araştırılması ve TM saptanan olgularda biraz daha yakın takibin prognoz açısından yararlı olacağına inanmaktayız.

KAYNAKLAR

- 1 Habib NA, Dajson PM, Bradfield JWB, Williamson RCN, Wood CB. Sialomucins at resection margin and likelihood of recurrence in colorectal carcinoma. *Br Med J* 1987; 293: 521-523.
- 2 Halvorsen TB, Seim E. Degree of differentiation in colorectal adenocarcinomas. *J Clin Path* 1988; 41: 532-537.
- 3 Filipe I. Value of histochemical reactions for mucosubstances in diagnosis of certain pathological conditions of colon and rectum. *Gut* 1969; 10:577-586.
- 4 Filipe MI, Branfoot AC. Abnormal patterns of mucus secretion in apparently normal mucosa of large intestine with carcinoma. *Cancer* 1974; 34: 282-290.
- 5 Dawson PA, Filipe MI. An ultrastructural and histochemical study of mucus membrane adjacent to and remote from carcinoma of colon. *Cancer* 1976; 37: 2388-2398.
- 6 Filipe MI, Cooke KB. Changes in composition of mucin in mucosa adjacent to carcinoma of the colon as compared with the normal. *J Clin Path* 1974; 27: 315-318.
- 7 Wood CB, Dawson PM, Habib NA. The sialomucin content of resection margins. *Dis Col Rect* 1985; 28: 260-261.
- 8 Dawson PM, Habib NA, Rees HC, Wood CB. Mucosal field change in colorectal cancer. *Am J Surg* 1987; 153: 281-284.
- 9 Greaves P, Filipe MI, Branfoot AC. Transitional mucosa and survival in human colorectal cancer. *Cancer* 1980; 46: 764-770.
- 10 Halvorsen TB, Seim E. Influence of mucinous components on survival in colorectal adenocarcinomas. *J Clin Path* 1988; 41: 1068-1072.
- 11 Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, dysplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Path* 1989; 42: 162-166.
- 12 Isaacson P, Attwood PRA. Failure to demonstrate specificity in mucosa adjacent to colonic carcinoma (transitional mucosa). *J Clin Path* 1979; 32: 214-218.
- 13 Listinsky CM, Riddell RH. Patterns of mucin secretion in neoplastic and non-neoplastic disease of the colon. *Human Pathol* 1981; 12: 923-929.
- 14 Franzin G, Grigioni WF, Dina R, Scarpa A, Zamboni G. Mucin secretion and morphological changes of mucosa in non-neoplastic disease of colon. *Histopathol* 1983; 7:707-718.
- 15 Rhatigan RM, Saffos RO. Mucosal hyperplasia in colonic diverticula. *Histopathol* 1979; 3: 153-160.
- 16 Filipe MI. The value of a study of mucosubstances in rectal biopsies from patients with carcinoma and lower sigmoid in the diagnosis of premalignant mucosa. *J Clin Path* 1972; 25: 123-128.
- 17 Filipe MI. Mucus secretion in rat colonic mucosa during carcinogenesis induced by dimethylhydralazine. *Br J Cancer* 1975; 32: 60-77.
- 18 Traynor O, Costa N, Wood CB. Early structural changes in rat colonic mucosa during chemical carcinogenesis. *Br J Surg* 1981; 68: 351-354.
- 19 Ehsanullah M, Nauton MM, Filipe MI, Gazzard B. Sialomucin in the assessment of dysplasia and cancer risk patients with ulcerative colitis treated with colectomy and ileo-rectal anastomosis. *Histopathol* 1985; 9: 223-235.
- 20 McCall DC, Lawrance R, Goldenberg IS. The effect of surgical resection of experimental primary adenocarcinoma of colon on survival and incidence of metastases. *Cancer* 1977; 40: 1492-1496.