

Müsinöz kolorektal karsinomalarda taşlı yüzük hücreli komponentin prognostik önemi

Önder ÖNGÜRÜ (*), Tolga SENTÜRK (*), Yıldırım KARSLIOĞLU (*), Ayhan ÖZCAN (*), Eyüp DURAN (**), Şükrü ÖZAYDIN (**), Mustafa ÖZTÜRK (***), Armağan GÜNAL (****), İsmail Hakkı ÖZERHAN (****), Nail ERSÖZ (****)

ÖZET

Bu çalışmada, daha özel bir grup olarak taşlı yüzük hücreli komponent de içeren müsinöz komponentli kolorektal karsinomaların klinikopatolojik ve prognostik özellikleri araştırılmıştır. Üniversite hastanemiz patoloji kliniğinde 1994-2008 yılları arasında kolorektal karsinoma nedeniyle rezeksiyon yapılan 741 olgudan müsinöz komponenti bulunan 98'i çalışmaya alınmıştır. Olgulara ait tüm kesitler tekrar incelenerek müsinöz ve taşlı yüzük hücreli komponent oranları, lenfatik invazyon, nekroz ve ülserasyon yönünden değerlendirilmiştir. Çalışmada pür müsinöz komponentli (PMKO) 67 ve hem taşlı yüzük hücreli hem müsinöz komponent (TYHMKO) içeren 31 kolorektal karsinoma olgusu bulunmaktadır. Çalışmamıza göre taşlı yüzük hücreli komponentin tüm müsinöz komponentli kolorektal karsinomalarındaki sıklığı %31,3 (31/98) olup kolorektal karsinomaların %4 kadranını TYHMKO'ler oluşturmaktadır. TYHMKO'lerin %61,3'ünde tümörün %50'sinden fazlasında ekstrasellüler müsin üretimi mevcuttur. Lenfatik invazyon (%32,3'e karşılık %10,6; p=0,019) ve lenf nodu metastazı (p<0,0001) TYHMKO'larda daha siktir. Taşlı yüzük hücreleri, özellikle ekstrasellüler müsin üretimi belirgin olan tümörlerde ortaya çıkmaktadır. Müsinöz komponentli tümörlerde taşlı yüzük hücreli komponentin de bulunması lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı olasılığını belirgin derecede artırmaktadır. PMKO ve TYHMKO'lerin çoğu T3/4 tümörlerden oluşmaktadır. Uzak metastaz TYHMKO'lerde daha siktir. PMKO'ler, TYHMKO'lere göre daha genç yaşta görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Nekroz, ülserasyon, invazyon derinliği ve tümör yerleşim yeri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. 5 yıllık sağ kalım oranı TYHMKO'lerde (%46,4), PMKO'lere (%59,4) göre daha düşüktür. Sonuç olarak, müsinöz komponentli tümöre taşlı yüzük hücreli komponentin eklenmesi prognozu kötüleştiren bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Bu etkinin ortaya çıkmasında, taşlı yüzük hücreli komponent bulunan olgularda tümörün daha bol miktarda müsin içermesi önemli olabilir.

Anahtar Kelimeler: kolon, rektum, sağkalım

SUMMARY

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SIGNET RING CELL COMPONENT IN MUCINOUS COLORECTAL CARCINOMAS

Mucinous colorectal carcinoma with signet ring cell component is investigated the clinicopathological and prognostic features in this study. 741 patients underwent resection due to colorectal carcinoma in our university hospital between 1994 and 2008 years. Mucinous carcinoma were seen in 99 patients. All pathology slides of mucinous carcinoma patients were re-examined. Lymphatic invasion, necrosis and ulceration have been assessed. Clinicopathologic features, survival times and statistical results were compared with mucinous carcinoma with signet ring cell component and without signet ring cell component in the study. Lymphatic invasion and lymph node metastasis were more frequent in mucinous carcinoma with signet ring cell component than mucinous carcinoma without signet ring cell component. (%32.3 vs %10.6 p=0.019) (p<0.0001) Mucinous carcinoma with signet ring cell component patients were %31.3 of mucinous carcinoma patients. Mucinous carcinoma patients were T3 and T4 tumours. Signet ring cells appear with extracellular mucin production. Signet ring cell component in mucinous cancer patients increases lymphatic invasion and lymph node metastasis. Distant metastases are more frequent in signet ring cell component patients. There were no statistically significant difference between patients on necrosis, ulceration, depth of invasion and tumor location. 5 years survive in signet ring cell component patients were %46.4 and in mucinous carcinoma without signet ring cell component was %59.4. In conclusion signet ring cell component was evaluated as a poor prognosis factor in mucinous carcinoma patients.

Key words: Prognostic Significance of Signet Ring Cell Component

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi Patoloji Kliniği.

** Elazığ Asker Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği .

*** Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Onkoloji Kliniği.

**** Gülhane Askeri Tıp Akademisi Genel Cerrahi Kliniği.

Aynı basım isteği: Eyüp Duran
Elazığ Asker Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği
E-mail: muratedur@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: Dec 14, 2012 • Kabul Tarihi: Feb 20, 2014 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 30 Haziran 2015

Giriş

Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturmaktadır (1). Müsinöz karsinom primer kolorektal kanserlerin %5-15'ini oluşturan histolojik çeşitlidir(2). Genç ve non-polipozis kolon kanserli hastaları genellikle bu tümörler etkilemektedir. 30 yaş altında görülen kolorektal kanser olgularının %79-83'ünü müsinöz karsinom oluşturmaktadır ve prognozu kötüdür (3).

Müsinöz karsinom ekstrasellüler müsin üretimi ile karakterize tümör hücrelerinden oluşmaktadır (4). Bazen müsin intrasellüler olarak birikmekte ve taşlı yüzük hücre morfolojisi ortaya çıkmaktadır. Bu tümörlere taşlı yüzük hücre komponentli müsinöz karsinoma denmektedir. Bu tümör tipi ekstrasellüler müsin üretimi olmayan taşlı yüzük hücreli kanserden farklıdır (1).

Bu çalışmada, pür müsinöz komponentli (PMKO) ile taşlı yüzük hücreli içeren müsinöz komponentli (TYHMKO) kolorektal karsinomalar karşılaştırılmıştır. Müsinöz komponente taşlı yüzük hücrelerin eklenmesi ile oluşabilecek klinikopatolojik ve prognostik farklılıklar değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metod

Hasta Populasyonu

Üniversite hastanemizde Ocak 1994- Aralık 2008 yılları arasında kolorektal kanser nedeniyle rezeksiyon yapılan 741 olgunun patoloji raporları incelenmiştir. Bunlardan 98'inde müsinöz komponent saptanmış ve çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaşı, tümörün çapı ve tümör lokalizasyonu patoloji raporlarından elde edilmiştir. Tümör yerleşim yeri sağ kolon (çekumdan başlayarak transvers kolon ortasına kadar), sol kolon (transvers kolon ortasından başlayarak inen kolon sonuna kadar), sigmoid kolon ve rektum olarak değerlendirilmiştir.

Histopatolojik İnceleme

Çalışmaya dahil edilen hastaların preparatları tekrar incelenmiştir. Tümör invazyon derinliği, müsinöz komponent yüzdesi, taşlı yüzük hücreli komponentin yüzdesi, nekroz, ülserasyon, lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı tekrar değerlendirilmiştir. Hastaların tümör derinliği, lenf nodu metastazı ve uzak metastaza bakılarak AJCC 7. Edisyon TNM sınıflifikasyonuna göre evrelemesi yapılmıştır (5).

İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında elde edilen yaş ve tümör çapı değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen yaş ve tümör çapı değişkenlerine ilişkin tanımlayıcı is-

tatistiklerin gösteriminde ortalanca (minimum-maksimum) kullanıldı. Musinöz component, yerleşim yeri, status gibi kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde değerleri verildi.

Musinöz component, nekroz, yerleşim yeri, status v.b değişkenlerin PMKO ve TYHMKO gruplarında karşılaştırılmasında Ki kare testi sonucu verildi. Metastaz değişkeninin gruplarda dağılımını incelerken Fisher exact test sonucu değerlendirildi. PMKO ve TYHMKO gruplarında yaş ve tumor çapı değerlerinin anlamlı farklılık gösterip göstermediğini belirlemek için Mann-Whitney U testi sonucu kullanıldı.

Gruplarda sağkalım süreleri Kaplan-Meier sağkalım analizi ile incelendi. Farklılığın değerlendirilmesinde Log Rank istatistiği kullanıldı.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Sonuçlar

67 PMKO ve 31 TYHMKO kanserli hastanın klinik ve patolojik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. PMKO ve TYHMKO ortalama görülme yaşına göre değerlendirildiğinde PMKO'de daha geç yaşta hastalık ortaya çıkmaktadır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (ortalama yaş 62.5 (20.0-88.0) ve 43.0 (21.0-81.0). Her iki grubun tümör yerleşim yerleri oranları benzerdir. Her iki tümörde %40-42 oranıyla en çok sağ kolonda yerleşmiştir. Ortalama tümör çapı her iki grupta da eşittir ($p=0.022$). Her iki tümörün uzak metastaz oranları benzerdir ($p=0.230$). Lenf nodu metastazına bakıldığında TYHMKO'da %64,5 oranında 4 veya daha fazla nodu pozitif saptanırken PMKO'da bu oran %17.5 olmuştur ($p < 0.0001$). Tümörün invazyon derinliği her iki grupta da benzerdir ($p=0.893$).

Tümörlerin patolojik özelliklerine bakıldığında müsinöz componentin oranı TYHMKO'de PMKO'e göre daha yüksek tesbit edilmiştir. TYHMKO'de %50 den fazla müsin içeriği %61.3 hastada tesbit edilirken PMKO'da %29.9 hastada tesbit edilmiştir ($p=0.004$). TYHMKO'de %25.8 oranında taşlı yüzük hücre component yüzdesi %50'den fazla oranda görülürken %32.3 hastada bu oran %10-24 arasında görülmüştür. Tümörlerin nekroz oranları değerlendirildiğinde TYHMKO'de %45.2 oranında saptanmış, PMKO'de bu oran %29.9 oranında saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır ($p=0.139$). Ülserasyon oranlarına bakıldığında benzer oranlar ortaya çıkmıştır ($p=0.900$). Lenfatik invazyona bakıldığında TYHMKO'de %32 oranında görülürken PMKO'de %10 oranında görülmüştür ($p=0.009$). Sağkalıma bakıldığında PMKO'de %72.9 oranında 3 yıllık sağkalım mevcutken TYHMKO'de bu oran %58'dir. PMKO'de %59.4 oranında 5 yıllık sağkalım görülürken TYHMKO'de bu oran %46.4'tür ($p=0.242$). Sonuç olarak lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı TYHMKO'de istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur.

Tartışma

Müsin üretimi kolorektal kanserlerde sık görülen histolojik bir özelliktir. Kolorektal tümörlerde % 50'nin üzerinde müsin üretimi olduğu zaman bu tümör farklı bir klinik ve patolojik anite olarak karşımıza çıkmaktadır ve müsinöz karsinom olarak adlandırılmaktadır. Taşlı yüzük hücreli müsinöz karsinoma ise müsinöz karsinomun bir alt tipidir ve intrasellüler müsin üre-

Tablo 1. PMKO ve TYHMKO'lu hastaların karşılaştırılması

	PMKO (n=67) n (%) Ortanca (min-mak)	TYHMKO (n=31) n (%) Ortanca (min-mak)	χ^2 , Z	p
Musinöz component				
0-9	10 (90.9)	1 (9.1)	13.512	0.004
10-24	24 (88.9)	3 (11.1)		
25-49	13 (61.9)	8 (38.1)		
50-100	20 (51.3)	19 (48.7)		
Taşlı yüzük hücreli component				
0-9	-	7 (100.0)	-	*
10-24	-	10 (100.0)		
25-49	-	6 (100.0)		
50-100	-	8 (100.0)		
Nekroz				
0	47 (73.4)	17 (26.6)	2.193	0.139
1	20 (58.8)	14 (41.2)		
Ülserasyon				
0	29 (69.0)	13 (31.0)	0.016	0.900
1	38 (67.9)	18 (32.1)		
Lenfatik invazyon				
0	59 (73.8)	21 (26.2)	6.841	0.009
1	7 (41.2)	10 (58.8)		
İnvazyon derinliği			0.893*	
T1	1 (100.0)	0 (0.0)	-	*
T2	3 (75.0)	1 (25.0)		
T3	14 (73.7)	5 (26.3)		
T4	48 (66.7)	24 (33.3)		
Lenf nodu metastazı				
N0	34 (85.0)	6 (15.0)	21.391	<0.001
N1	19 (82.6)	4 (17.4)		
N2	12 (37.5)	20 (62.5)		
Metastaz				
M0	48 (75.0)	16 (25.0)		0.230**
M1	10 (58.8)	7 (41.2)		
Yerleşim yeri				
Rektum	15 (65.2)	8 (34.8)	1.111	0.774
Sigmoid	21 (70.0)	9 (30.0)		
Sol kolon	2 (100.0)	0 (0.0)		
Sağ kolon	26 (66.7)	13 (33.3)		
Sağkalım				
3 yıllık sağkalım	%79.1	%58,0		0.242
5 yıllık sağkalım	%59,0	%46,4		
Status				
Yaşıyor	37 (77.1)	11 (22.9)	3.649	0.056
Ex	12 (54.5)	10 (45.5)		
Tümör çapı (cm)	5.0 (2.0-10.0)	5.0 (1.5-11.0)	Z=0.693	0.488
Yaş (yıl)	62.5 (20.0-88.0)	43.0 (21.0-81.0)	Z=2.473	0.013

*Denek sayısı yetersiz olduğundan test sonucu verilemez.

**Fisher exact testi sonucudur.

timi vardır(6). Neoplastik hücrelerin %50'sinden fazlası taşlı yüzük hücresi görünümünde olduğu zaman taşlı yüzük hücreli karsinoma olarak adlandırılmaktadır. Müsinin etkisi ile muko-

id materyal mekanik basınç oluşturarak tümörün çevresindeki dokuyu ayırabilmektedir. Bunun sonucunda hem neoplastik hücrelerin yayılımını hem de lenfatik yayılımı kolaylaştırarak immün cevabı engellemekte ve tümör hücrelerinin mukopolisakkarit örtü ile kaplanması nedeniyle immünolojik olarak tanımlanmasını engellediği rapor edilmiştir (3).

MK'lar tüm kolorektal kanserlerin %5-15'i oranında görülmektedir (2). Bizim çalışmamızda kolorektal kanserli hastaların %13'ü müsinöz komponent içermektedir. Bunlardan yaklaşık % 13'ü PMKO, % 4'ü TYHMKO olarak görülmüştür. Yapılan çalışmalarda taşlı yüzük hücreli müsinöz karsinomaların çoğunluğu (%38-44) sağ kolonda yerleşmiştir (7,8). Bizim çalışmamızda TYHMKO'lar %42 oranında sağ kolonda yerleşmiştir. Song ve arkadaşları yaptığı nonmüsinöz, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli müsinöz karsinomalı hastaları karşılaştıran çalışmada müsinöz kanser müsinöz olmayana göre daha erken yaşta görülmüş ve taşlı yüzük hücreli müsinöz karsinoma ise diğer ikisine göre daha erken yaşta görülmüş, daha malign seyir göstermiş ve daha kısa sağkalım oranları görülmüştür (9). Bizim çalışmamızda da TYHMKO PMKO'e göre daha erken yaşlarda görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır ($p=0.013$).

Chang ve arkadaşları 331 hastalık serilerinde taşlı yüzük hücreli müsinöz karsinoma ile müsinöz karsinoma karşılaştırmışlardır. Vasküler invazyon ve lenf nodu infiltrasyonunu taşlı yüzük hücreli müsinöz karsinomada anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır (4). Bazı otörlerin bu konuda hipotezi; müsinöz tip karsinom mukopolisakkaritleri tümör hücresine giden immünoisitleri engeller ve böylece müsin sekrete eden karsinomlar daha kolay peri-intestinal dokuya, lenfatik damar ve nodlara infiltre olurlar şeklindedir (9,10). Bizim çalışmamızda lenfatik invazyon (%32,3'e karşılık %10,6; $p=0.009$) ve lenf nodu metastazı (%80,7'ye karşılık %47,7; $p<0.001$) TYHMKO'da daha sıktır.

Sağkalımla ilgili farklı görüşler vardır. Bazı otörler müsin üreten tümörler ile üretmeyenler arasında sağkalım farkı olmadığını savunurken bazıları fark olduğunu savunmaktadır (2,11,12,13). Amerikan Patologlar Birliği ve Amerika Kanser Birliğine göre histolojik hücre tipinin bağımsız prognostik faktör olduğu ispatlanamamıştır (14). Bazı çalışmalarda ise sağkalımı histolojik tipten daha çok tümör lokalizasyonu ve evresinin etkili olduğu rapor edilmiştir (9,15). Bizim çalışmamızda, TYHMKO'de PMKO'e göre daha kötü sağkalım olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmamıştır ($p=0.242$).

Sonuç olarak, TYHMKO'de PMKO'e göre lenf nodu metastazı daha yüksek oranda görülmektedir. Preoperatif tanısı olan hastalara cerrahi yapılırken özellikle lenf nodu diseksiyonuna önem verilmelidir. Müsinöz komponenti bulunan kolorektal karsinomalarda tümöre taşlı yüzük hücreli komponentin eklenmesi prognozu kötüleştiren bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Bu etkinin ortaya çıkmasında, taşlı yüzük hücreli komponent bulunan olgularda tümörün daha bol miktarda müsin içermesi önemli olabilir.

Kaynaklar

1. Börger ME, Gosens MJEM, Jeuken JWM, Kempen LCLT, van de Velde CJH, van Krieken JHJM, Nagtegaal ID Signet ring cell differentiation in mucinous colorectal carcinoma, *Journal of Pathology* 2007; 212:278-286
2. Mirna HF., Ayman NT., Doha ML., Hassan AH., Ali IS Effect of mucin production on survival in colorectal cancer: A case-control study *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14(45); 6981-6985
3. Kılınç N., Yılmaz H.G., Büyükbayram H., Kara İ.H., Özyayın M. Kolorektal karsinomlarda müsin içeriği *Türk Patoloji Dergisi* 2002; 18 (3-4); 53-56
4. Sung C.O., Seo J.W., Kim K.M., Do. I.G., Kim S.W., Park C.K. Clinical significance of signet-ring cells in colorectal mucinous adenocarcinoma *Modern Pathology* 2008; 21; 1533-1541
5. EdgeSB, ByrdDR, CarducciMA, et al, eds. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2009.
6. Chen J.S., Hsieh P.S., Hung S.Y., Tang R., Tsai W.S., Changchien C.R., Lin P.Y., Wang J.Y., Yeh C.Y. Clinical significance of signet ring cell rectal carcinoma *Int J Colorectal Dis* 2004; 19; 102-107
7. Lee W.S., Chun H.K., Lee W.Y., Yun S.H., Cho Y.B., Yun H.R., Park S.H., Song S.Y., Treatment outcomes in patients with signet ring cell carcinoma of the colorectum *Am J Surg.* 2007 Sep;194(3):294-8.
8. Ooi B.S., Ho Y.H., Eu K.W., Choen F.S. Primary colorectal signet-ring cell carcinoma in Singapore 2001; 71; 703-706
9. Song W., Wu S., He Y., Cai S., Zhang C., Zhang X., Zhan W., Clinicopathologic features and survival of patients with colorectal mucinous, signet-ring cell or non-mucinous adenocarcinoma: experience at an institution in southern China *Chin Med J* 2009; 122(13); 1486-1491
10. Sugarbaker PH Mucinous Colorectal Carcinoma *Journal of Surgical Oncology* 2001;77;282-283
11. Ionila M., Margaritescu Cl., Pirici D., Mogoanta S.S. Mucinous adenocarcinoma of the colon- a histochemical study *Rom J Morphol Embryol* 2011; 52(3); 783-790
12. Consorti F., Lorenzotti A., Midiri G., Paola M. Prognostic Significance of Mucinous Carcinoma of Colon and Rectum: A prospective Case-Control Study *Journal of Surgical Oncology* 2000; 73; 70-74
13. Papadopoulos V.N., Michalopoulos A., Netta S., Baudanis G., Paramythiotis D., Zatagias A., Berovalis P., Harlaftis N. Prognostic significance of mucinous component in colorectal carcinoma *Tech Coloproctol* 2004; 8; 123-125
14. Catalano V., Loupakakis F., Graziano F. ve ark. Prognosis of mucinous histology for patients with radically resected stage 2 and 3 colon cancer *Ann Oncol.* 2012 Jan;23(1):135-41
15. Wu C.S., Tung S.Y., Chen P.C., Kuo Y.C. Clinicopathological study of colorectal mucinous carcinoma in Taiwan: a multivariate analysis *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11(1); 77-81