

Kolorektal Adenokarsinomlarda Histopatolojik Parametrelerin Prognosta Etkisi

Dr. Esra ERDEN, Dr. Serpil DİZBAY SAK, Dr. Özden TULUNAY

Özet: Anabilim dalımızda incelenen 57 kolorektal adenokarsinomlu kolektomi materyali gözden geçirilmiştir. Bu tümörlerde stromal iltihabi infiltrasyon, desmoplasi, damar invazyonu ve tümör lokalizasyonunun, prognostik belirleyici parametreler olan, tümör evresi ve diferansiasyon ile karşılaştırılması yapılmıştır. Ayrıca tümör diferansiasyonunun, evre ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu ilişkilerin hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak iltihap varlığının belirgin şekilde erken evrede bulunduğu dikkati çekmiştir. Bu seride istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmayan ($p: 0.056$) bu ilişkinin, olgu sayısının artması ile anlamlılık düzeyine ulaşabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle kolorektal adenokarsinomlarda iltihap varlığı ve miktarının patoloji raporlarında bildirilmesinin yararlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Summary: PROGNOSTIC INFLUENCE OF HISTOPATHOLOGICAL PARAMETERS IN COLORECTAL ADENOCARCINOMAS

Microscopical sections from 57 colorectal adenocarcinomas were examined to test the prognostic significance of stromal inflammatory infiltration, desmoplasia, vascular invasion and tumor localisation. These parameters were compared with tumor differentiation and Dukes stage which are the major prognostic criteria. Tumor differentiation and stage were also compared with each other to assess any significant relation. None of the aforementioned parameters had statistically significant relation. However, it was observed that the tumors having stromal inflammatory infiltration were concentrated in Dukes B stage. Although this correlation was not statistically significant in the present series, a significant correlation can be obtained in a larger study group. It is concluded that the presence and the amount of the inflammatory infiltrate may be an important prognostic parameter and this feature must be noted in surgical pathology reports.

Anahtar kelimeler: Kolon, adenokarsinoma, prognosis.

Key words: Colon, adenocarcinoma, prognosis.

Kolorektal karsinomlarda prognoz, rutin olarak klinikopatolojik evreleme ve gradeleme ile belirlenmeğe çalışılır(1). Ancak çok uzun zamandır prognoz üzerine etkili diğer faktörlerin varlığı bilinmemekte, bu konuda çalışmalar yapılmaktadır (2, 3, 4).

Bu çalışmada biz de tümör stromasındaki iltihabi infiltrasyon, desmoplasi, damar invazyonu ve tümör lokalizasyonun, hücresel diferansiasyon ve Dukes evresi ile karşılaştırmasını yaparak, prognostik etkisi kesin olarak bilinen bu parametreler ile aralarındaki ilişkiyi araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gelen primer adeno karsinom içeren 57 kolorektal rezeksiyon materyali incelenmiştir. Tümörler lokalizasyonlarına göre transvers kolonun ortasından bölünerek, sağ ve sol kolon olmak üzere iki lokalizasyonda değerlendirilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütünün intestinal tümör sınıflaması kullanılarak (5) diferansiasyon derecesine göre kolorektal karsinomlar iyi, orta ve kötü diferansiye olarak gruplandırılmış ve predominant diferansiasyon derecesi o tümörün diferansiasyonu olarak kabul edilmiştir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Tablo I: Stromal iltihabi infiltrasyon ile diferansiasyon ve Dukes Evresi arasındaki ilişki.

İltihap	Diferansiasyon			Evre		
	İyi n(%)	Orta n(%)	Kötü n(%)	B n(%)	C n(%)	Toplam
Yok	6(18.1)	16(48.4)	11(33.3)	15(45.4)	18(54.4)	33
Var	7(29.1)	13(54.1)	4(16.6)	17(70.8)	7(29.1)	24
Toplam	13(22.8)	29(50.9)	15(26.3)	32(56.1)	25(43.9)	57

Tümörler Dukes evreleme sistemine göre eğer mukozada ise A, mukozayı aşmış ancak lenf ganglionu metastazı yoksa B, ganglion metastazı varsa C evresinde değerlendirilmiştir.

Tümör stromasındaki iltihabi infiltrasyon, desmoplazi ve damar invazyonu "var" veya "yok" olmak üzere subjektif olarak iki grupta değerlendirilmiştir. Tüm bu parametreler tümör diferansiasyonu ve Dukes evresi ile karşılaştırılmıştır. Ek olarak diferansiasyon evre ile karşılaştırılmıştır.

Olguların istatistiksel incelenmesinde Chi-square testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Serimizi oluşturan 57 primer kolorektal adenokarsinomun 26(%45.6)'sının sağ, 31(%54.3)'ünün sol kolon lokalizasyonlu olduğu saptanmıştır.

Hücrel diferansiasyon açısından incelendiğinde bunların, 13(%22.8)'ünün iyi, 29(%50.9)'unun orta, 15(%26.3)'ünün kötü diferansiye olduğu gözlenmiştir (Tablo I).

Olguların Dukes evresine göre dağılımı araştırıldığında A evresinde hiç vaka gözlenmemiştir. B evresinde 32(%56.1), C evresinde 25(%43.8) olgu saptanmıştır (Tablo I).

Tablo I'de görüldüğü gibi stromal iltihap varlığı ile diferansiasyon arasındaki ilişki araştırıldığında gerek iltihap içeren, gerekse içermeyen tümörlerin orta diferansiye grupta yoğunlaştığı ve bu iki parametre arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptanmıştır (Chi-square= 2.2, $p > 0.05$). İltihap varlığının tümör yaygınlığı ile ilişkisi araştırıldığında, iltihabın yüksek oranda (%70.8) B evresindeki tümörlerde olduğu, buna karşılık iltihap içermeyen tümörle-

Tablo II: Desmoplazi varlığı ile diferansiasyon ve Dukes Evresi arasındaki ilişki.

Desmoplazi	Diferansiasyon			Evre		
	İyi n(%)	Orta n(%)	Kötü n(%)	B n(%)	C n(%)	Toplam
Yok	11(22.4)	24(48.9)	14(28.5)	29(59.1)	20(40.8)	49
Var	2(2.5)	5(62.5)	1(12.5)	3(37.5)	5(62.5)	8
Toplam	13(22.8)	29(50.9)	15(26.3)	32(56.1)	25(43.9)	57

rin ise sıklıkla C evresinde bulunduğu saptanmıştır (Tablo I). İltihap varlığının belirgin şekilde erken evrede bulunduğu izlenmesine karşın bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak anlamlılık düzeyine çok yaklaştığı saptanmıştır (Chi-square = 3.6, $p = 0.056$).

Desmoplazi varlığı ile tümör diferansiasyonu arasındaki ilişki araştırıldığında tablo II'de görüldüğü gibi desmoplazi saptanan olguların %2.5'u iyi diferansiye, %12.5'u kötü diferansiye özellikte iken, desmoplazi içermeyen tümörlerin %22.4'nün iyi, %28.5'inin kötü diferansiye grupta olduğu saptanmıştır. Desmoplazi bulunmayışının iyi diferansiye histolojik görüntü ile birlikteliği fazla olmasına karşın bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (Chi-square = 0.94, $p > 0.05$). Desmoplazinin evre ile ilişkisi araştırıldığında, bunun varlığı halinde tümörün daha ileri evrede olduğu izlenmekle birlikte, ilişkinin anlamlı olmadığı tesbit edilmiştir (Chi - square = 1.31, $p > 0.05$), (Tablo II).

Damar invazyonu ile tümör diferansiasyonu arasında bir ilişki gözlenmemiştir (Chi - square = 2.40, $p > 0.05$), (Tablo III). Bu özellik evre ile karşılaştırıldığında invazyon varlığında tümörlerin az bir farkla daha çok C evresinde olduğu saptanmış, ancak ilişkinin anlamlı olmadığı

Tablo III: Vasküler ve lenfatik damar invazyonu ile diferansiasyon ve Dukes Evresi arasındaki ilişki.

Invazyon	Diferansiasyon			Evre		
	İyi n(%)	Orta n(%)	Kötü n(%)	B n(%)	C n(%)	Toplam
Yok	9(30)	15(50)	6(20)	19(63.3)	11(36.6)	30
Var	4(14.8)	14(51.8)	9(33.3)	13(48.1)	14(51.8)	27
Toplam	13(22.8)	29(50.9)	15(26.3)	32(56.1)	25(43.9)	57

Tablo IV: Tümör lokalizasyonu ile diferansiasyon ve Dukes Evresi arasındaki ilişki.

Lokalizasyon	Diferansiasyon			Evre		Toplam
	İyi n(%)	Orta n(%)	Kötü n(%)	B n(%)	C n(%)	
Sağ	8(30.7)	10(38.4)	8(30.7)	14(53.8)	12(46.1)	26
Sol	5(16.1)	19(61.2)	7(22.5)	18(58)	13(41.9)	31
Toplam	13(22.8)	29(50.9)	15(26.3)	32(56.1)	25(43.9)	57

gözlenmiştir (Chi - square = 1.33, $p > 0.05$), (Tablo III).

Tablo IV'de görüldüğü gibi tümör lokalizasyonu ve diferansiasyon arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildir (Chi - square = 3.13, $p > 0.05$). Tümör lokalizasyonu ile Dukes evresi arasında da anlamlı bir ilişki izlenmemektedir (Chi - square = 0.10, $p > 0.05$) (Tablo IV).

Tümör diferansiasyonu ve evre arasındaki ilişki araştırıldığında, gerek B gerekse C evresinde olsun tümörlerin genellikle orta diferansiye grupta olduğu saptanmıştır. İyi diferansiye tümörlerin daha çok B evresinde izlenmesine karşın kötü diferansiye tümörler daha çok C evresindedir (Tablo V). Ancak istatistiksel olarak araştırıldığında bu ilişkinin anlamlı olmadığı gözlenmiştir (Chi - square = 2.56, $p > 0.05$).

TARTIŞMA

Kolorektal karsinomlarda morfolojik heterojenite vardır. Bu çeşitli çalışmalarda %72 ile %94 arasında değişen oranlarda verilmektedir (6). Tümör dokusunun diferansiasyon derecesi, bunun malignite grade'i olarak kabul edilir ve rutinde tümör grade'i tek kullanılan histopatolojik değişkendir. Tümörlerin grade'lendirilmesinde sabit kriterlerin olmaması nedeniyle aynı tümör değişik patoloji birimlerinde farklı gradelerde değerlendirilebilecektir (1). Kolorektal karsinomların gradelemesini bazı araştırmacılar tümörün en kötü diferansiye sahasına göre yaparken (7), bazı araştırmacılar predominanat grade'i tümör grade'i olarak kabul ederler (1). Ayrıca kolorektal karsinomlarda parça alımı kurumdan kuruma değişmekte, bu mikroskobik değerlendirmeye de yansımaktadır. Şöyle ki kolorektal karsinomlarda yeterli boyut ve sayıda parça alınmaması durumunda alınan örneklerin

Tablo V: Dukes Evresi ve tümör diferansiasyonu arasındaki ilişki.

Evre	Diferansiasyon			Toplam
	İyi n(%)	Orta n(%)	Kötü n(%)	
B	9(28.1)	17(53.1)	6(18.9)	32
C	4(16)	12(48)	9(36)	25
Toplam	13(22.8)	29(50.9)	15(26.3)	57

gerçek grade'i göstermeme olasılığının mevcut olduğu bildirilmektedir (6). Görüldüğü gibi gerek örnekleme gerekse mikroskopi açısından kolorektal karsinomların grade'lenmesi oldukça subjektif olmaktadır. Bu tümörlerde grade'lemede amaç tümörün yayım ve metastaz kapasitesi ile karakterli agresivitesini göstermek ve sağ kalım süresi hakkında bilgi verebilmektir. Ancak grade'lemenin subjektif olması yeni parametrelerin araştırılması ihtiyacını doğurmuştur. Bu çalışmada grade'i etkileyebileceğini düşündüğümüz iltihap, desmoplazi, damar invazyonu ve lokalizasyon özellikleri rutinde grade ile eş anlamlı olarak kullanılan hücresel diferansiasyon ve Dukes evresi ile karşılaştırılmıştır.

Serimizi oluşturan 57 kolorektal adenokarsinomun yarısından fazlası (%50.9) orta diferansiye, bunu izleyen sıklıkta sırasıyla kötü diferansiye (%26.3) ve iyi diferansiye (%22.8) özellikte olduğu izlenmiştir. Bu sonuçlar klasik bilgilerle uyumlu görülmektedir (8). Dukes evresi açısından değerlendirdiğimizde olgularımızın hiçbirinin intramukozal dönemde (Dukes A) olmadığı dikkati çekmektedir, B evresinde %56, C evresinde ise %43.8 oranında tümör mevcuttur. Bildiği gibi operable kolon karsinomlarının %50'si Dukes C, %35'i Dukes B, %15 kadarı Dukes A evresindedir (8). Serimizde Dukes A'da hiç olgu olmaması ülkemizin sosyoekonomik koşullarına dayanan tanı gecikmesi ile açıklanabilir.

Kolorektal karsinomların yarısından fazlasının rektosigmoid bölgede yerleştiği bilinmektedir (8, 9). Serimizde de olguların %54.3'ü sol kolon lokalizasyonlu olarak saptanmıştır. Benzer bir sonuç 147 olguluk bir çalışmada izlenmiştir. Buna göre olguların %54.3'ü sol kolonda, %45.7'sinin sağ kolonda lokalize olduğu gözlenmiştir(10).

Kalın barsak kanserlerinde lenfositik infiltrasyonun sağ kalımı uzattığı 1931 yılından beri bilinmektedir. Ancak bunun mekanizması henüz açıklanamamıştır. Bu konuda iki hipotez mevcuttur. İlk görüş lenfositik infiltrasyonun hostun tümöre karşı bir cevabı olduğunu ileri sürer. İkinci görüş ise tümör çevresi iltihaplı stromanın normal lamina proprianın bir devamı olduğu ve epitel ile MALT (mucosa associated lymphoid tissue) arasındaki trafiğin varlığının bir göstergesi, bunun da yüksek bir fonksiyonel diferansiasyonun belirtisi olabileceğidir. Serimizde iltihap varlığı ile diferansiasyon ve evre arasındaki ilişki araştırıldığında, tümör diferansiasyonu ve evre ile iltihabi infiltrasyon varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak evre ve iltihap varlığı arasındaki ilişkinin anlamlılık düzeyine çok yaklaştığı iltihap içeren tümörlerin %70'inin Dukes B evresinde iken içermeyenlerin %45'inin bu evrede olduğu ve iltihabın belirgin şekilde erken evre ile birlikteliği dikkati çekmektedir. Olgu sayısının artması ile bu ilişkini anlamlılık düzeyine ulaşması muhtemeldir. İltihabi infiltrasyonun sağ kalım üzerine etkisini araştıran pek çok çalışma mevcuttur bunların bir kısmında belli evrelerde lenfositik infiltrasyonun sağ kalım üzerine olumlu etkisi olduğu vurgulanırken bir kısmında bu ilişki gösterilememiştir (7, 11). Jass ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında diğer patolojik değişkenlerden bağımsız olarak lenfositik infiltrasyonun, lenf ganglionu metastazından sonra ikinci önemli prognostik parametre olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada lenfositik infiltrasyonun grade'den bağımsız olduğu ve Dukes A, B ve C'de sırasıyla %53, %28, %13 oranında bulunduğu ayrıca miktarı ile yoğun, orta ve az olmasına göre sırasıyla beş yıllık yaşamların %92, %65 ve %36 olduğu saptanmıştır (4). Yine bu grubun bir başka çalışmasında tümörlerdeki tübül oluşumu, büyüme tipi ve lenfositik infiltrasyonu skorlanması ile dört grade'e ayrılan tümörlerin beş ve on yıllık sağ kalımları takip edilmiş ve bu üç parametrenin tümörün gerçek grade'ini belirlediği sonucuna ulaşılmıştır (7).

Olgularımız desmoplazi varlığı yönünden değerlendirildiğinde, bunun bulunması halinde tümör diferansiasyonun daha kötü, evresinin daha ileri olduğu gözlenmekle birlikte, bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu

konunun prognoz üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Halvorsen ve arkadaşları desmoplazi varlığının ölüm riskini olmayanlara oranla 1.5 kat arttırdığını ileri sürerken Jass desmoplasinin sağ kalım üzerinde etkisi olmadığını vurgulamaktadır (3, 4). Martin ve arkadaşlarının sıçanlar üzerindeki bir deneysel çalışmasında fibröz enkapsülasyonun tümör regresyon mekanizmasında rol alabileceği ve tümör gerilemesinin lehine olabileceği belirtilmiştir (12). Ancak bir başka grup bu çeşit bir enkapsülasyonun, tümöre hostun immün kompetan hücrelerinin ulaşmasını engelleyeceğini ileri sürer (13).

Kolorektal karsinomlarda ölüm nedenleri arasında birinci sırada visseral metastazlar gelmektedir ve bunun venöz yayıma bağlı olduğu bilinmektedir. Vasküler invazyon saptanan tümörlerin organ metastazının daha fazla olduğu ve sağ kalımlarının olmayanlara göre daha kısa olduğu bildirilmektedir (2, 14). Serimizde invazyon ile diferansiasyon ve evre arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak bu iki parametre ile damar invazyonu arasında korelasyon saptanmaması invazyonun sağ kalımı olumsuz etkileyebileceğini ekarte ettirmez. Bu ancak olguların uzun süreli takipleri ile aydınlanabilir. Rektal adenokarsinomlarda prognoz üzerinde yapılan çok değişkenli bir başka çalışmada, sağ kalımı etkileyen dört parametreden birinin damar invazyonu olduğu izlenmiştir (10). Damar invazyonu konusunda literatürde izlenen bu farklı yorumların nedeni, muhtemelen damar invazyonunun saptanması konusunda kesin kriterlerin mevcut olmamasından kaynaklanmaktadır (15).

Serimizde tümör lokalizasyonu ile prognostik kriterler arasında ilişki saptanamamıştır. Bu konuda farklı görüşler mevcuttur, bazı çalışmalarda rektum lokalizasyonlu tümörlerin daha kötü prognozlu olduğu ileri sürülürken (1, 16), Michelassi ve arkadaşları aynı evredeki rektal ve kolon kanserlerinin benzer prognozlu olduğunu saptamışlardır (10).

Prognozu belirleyici en önemli iki kriter tümör grade'i ve evresidir (1). Çalışmamızda bu iki parametre arasındaki ilişki araştırıldığında bunun anlamlı olmadığı saptanmıştır. Tümör grade'inin prognozu etkileyen en önemli faktör-

lerden biri olduğu bilinmektedir ve bazı çalışmalarda bunun evreden bağımsız ve direkt olarak sağ kalımı etkilediği ileri sürülmektedir (17, 18).

Sonuç olarak serimizde stromal iltihabi infiltrasyon ile evre arasında istatistiksel anlamlılık düzeyine çok yakın bir ilişki olduğu bunun olgu sa-

yısının artması ve iltihabın şiddetine göre ayrı ayrı değerlendirilmesi halinde anlamlı olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle kolorektal karsinomlarda tanıda tümör grade'i belirtilirken, stromal iltihabın da grade'nin bir parçası olabileceği, varlığı ve miktarının da bildirilmesinin gerekli olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Halvorsen TB., Seim E. : Degree of differentiation in colorectal adenocarcinomas: a multivariate analysis of the influence on survival. *J.Clin. Pathol.* 1988; 41: 532-537.
2. Krasna MJ., Flanbaum L., Cody RP., Shneibaum S., Ari GB: Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1018-1023.
3. Halvorsen TB., Seim E. : Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J. Clin. Pathol.* 1989; 42: 162-166.
4. Jass JR.: Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J. Clin. Pathol.* 1986; 39: 585 - 589.
5. World Health Organisation. Histological typing of intestinal tumours. In : International histological classification of tumours. No 15. Geneva: WHO, 1976.
6. Halvorsen TB. Tissue sampling and histological grading in colorectal cancer. *APMIS* 1989; 97: 261 - 266.
7. Jass JR., Atkin WS., Cuzick J., Bussey HJR., Morson BC., Northover JMA., Todd IT.: The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathol.* 1986; 10: 437 - 459.
8. Morson BC.: Alimentary Tract third edition 1987: Churchill Livingstone, London. Sayfa 365 - 378.
9. Hyder JW., Talbott TM., Maycroft TC.: A critical review of chemical lymph node clearance and staging of colon and rectal cancer at Ferguson Hospital. *Dis. Col. Rect.* 1983; 33: 923 , 925.
10. Mighelasi F., Ayala JJ., Balestracci T., Goldberg R., Chappel R., Block G. : Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. *Ann. Surg.* 1991; 214: 11 - 18.
11. Svennevig JL., Lunde OC., Holter J., Bjorgsvik D.: Lymphoid infiltration and prognosis in colorectal carcinoma. *Br. J. Cancer* 1984; 49: 375 - 377.
12. Martin MS., Caignard A., Hammann A., Pelletier H., Martin F.: An immunohistological study of cells infiltrating progressive and regressive tumors induced by the two variant subpopulation of a rat colon cancer cell line. *Int. J. Cancer* 1987; 40: 87 - 93.
13. Liotta LA., Rao CN., Barsky SH. : Tumor invasion and the extracellular matrix. *Lab Invest* 1983; 49: 636 - 649.
14. Talbot IC., Ritchie S., Leighton M., Huges AO., Bussey HJR., Morson BC.: Clinical significance of the invasion of veins in cancer of the rectum. *Br. J. Surg* 1980; 67: 422 - 439.
15. Lapertosa G., Baracchini P., Fulcheri E., Tanzi R. : Prognostic value of the immunocytochemical detection of extramural venous invasion in Dukes C colorectal adenocarcinomas. *Am. J. Pathol.* 1989; 135: 939 - 945.
16. Sanfelippo PM., Beahrs OH. : Factors in the prognosis of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Arch Surg.* 1972; 104: 401 - 406.
17. Phillips RKS., Hittinger R., Blesovsky L., Fry JS., Fielding LP: Large bowel cancer: Surgical pathology and its relationship to survival. *Br. J. Surg.* 1984; 71: 604 - 610.
18. Chapuis PH., Dent OF., Fisher R., Newland RC., Pheilis MT., Smyth E., Colouhuon K: A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br. J. Surg.* 1985; 72: 698-702.