

Kolon Adenokanserlerinde Müsin Yapımı ve Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkiler

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

Özet: Kolorektal karsinomlarda, tümör tarafından salgılanan müsin hem miktar ve hem de nitelik olarak normal mukozadan salgılanan müsinde farklılıklar gösterir. Bu seride kolorektal adenokarsinomu olan 58 olgu incelenmiştir. Bunlardan 9 olgu müsinöz, 49 olgu non-müsinöz adenokanser özelliğinde bulunmuştur. Müsinöz karsinomların daha çok kötü diferansiye grupta yer aldığı ($p<0.01$) ve sıklıkla sol kolonda lokalize olduğu saptanmıştır. Tümör dokusundaki müsin tipi ve miktarının normal kolon mukozasından farklı olduğu gözlenmiştir ve sekrete edilen müsin tipinin prognostik parametreler olan hücresel diferansiyasyon ve evre ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Summary: MUCIN SECRETED BY COLONIC ADENOCARCINOMAS AND ITS RELATION WITH PROGNOSTIC PARAMETERS

Mucin secreted by colorectal carcinomas differs in quality and quantity from normally produced colonic mucin. In this study, 58 colonic carcinomas were examined to detect the relationship between mucin production and prognostic parameters, namely differentiation and stage. Nine cases were diagnosed as mucinous and 49 cases were diagnosed as nonmucinous adenocarcinomas. Mucinous carcinomas were found to be concentrated in lower differentiation groups ($p<0.01$). In this series no significant relation ship between mucin type and prognostic parameters was detected.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal adenokanser, müsin, prognoz.

Key Words: Colorectal adenocarcinoma, mucin, prognosis

Kolorektal karsinomlarda müsin miktarı ve tipinin normal kolondan farklılık gösterdiği bilinmektedir (1). Normal kolon müsinini sülfomüsin özelliğindedir. Buna ek olarak az miktarda nötral müsin bulunmaktadır (2).

Müsinöz karsinomların prognozunun nonmüsinöz karsinoma göre daha kötü olduğu vurgulanmaktadır (3,4). Ayrıca sülfomüsinlerin tümör hücre proliferasyonu üzerine inhibe edici etkisi olduğu bildirilmekte, tümör müsininin sülfomüsin özelliğinde olmasının iyi bir prognostik gösterge olduğu ileri sürülmektedir (5,6).

Bu çalışmada tümör müsin tipi ve miktarının prognostik parametreler olan hücresel diferansiyasyon ve evre ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gelen 58 kolorektal adenokarsinom olgusu incelenmiştir. Çekumdan splenik fleksura kadar olan barsak bölümü sağ kolon, splenik fleksurdan anüse kadar olan barsak bölümü sol kolon olarak kabul edilmiş ve buna göre tümörler sağ kolon ve sol kolon olmak üzere iki lokalizasyonda değerlendirilmiştir. Kolektomiler tesbit, örnekleme, doku takibi ve parafine gömme işlemlerini takiben Hematoksilin-Eosin (H-E) ile boyanmıştır.

Kolon kanserleri glandüler ve hücresel özelliklerine göre iyi, orta ve kötü diferansiye olarak üç grupta değerlendirilmiştir. Nükleusları üniform boyut ve şekildeki hücrelerden oluşan, çok iyi taklid edilmiş adenoid yapılar meydana getiren tümörler iyi, adenoid yapı oluşturmayan, yer

Table I: Kolorektal adenokarsinomların diferansiasyonlara göre dağılımı.

Diferansiasyon	Müsinöz n (%)	Non-müsinöz n (%)	Toplam n (%)
İyi	-	12 (24.4)	12 (20.6)
Orta	3 (33.3)	29 (59.1)	32 (55.1)
Kötü	6 (66.6)	8 (16.3)	14 (24.1)
Toplam	9 (100)	49 (100)	58 (100)

yer kordon ve solid adalar meydana getiren tümörler kötü, bu ikisinin arasında histolojik diferansiasyon gösteren tümörler ise orta diferansiye adenokanser olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca, kolorektal adenokanserler Dukes evrelemesine göre sırasıyla kanser mukozada ise A, mukozayı aşmış ancak lenf ganglionu metastazı yoksa B, ganglion metastazı varsa C evresine sokulmuştur. Tümör hücreleri tarafından oluşturulan müsinin, normal kolon müsininden daha fazla olması, glandların içini doldurması ve bununla birlikte stroma içinde bulunması halinde veya hücre dizileri ve topluluklarını çevrelediği durumlarda bu tümörler müsinöz adenokanser olarak kabul edilmiştir. Tümör bu sayılan özellikleri gösterecek şekilde yoğun müsin içermiyorsa non-müsinöz tümör olarak değerlendirilmiştir.

HE ile yapılan yukarıdaki değerlendirmeler dışında, tümörün salgıladığı predominant müsin tipinin saptanması amacıyla, pH 2.5 da Alcian Blue ile kombine Periodic Acid-Shiff (PAS/AB pH 2.5) ve yine pH 2.5 da Alcian Blue ile kombine High Iron Diamin (HID/AB pH 2.5) boya yöntemleri uygulanmıştır. Buna göre PAS/AB pH 2.5 boya kombinasyonu kullanıldığında AB pH 2.5 ile mavi boyanan müsin asit müsin, PAS ile kırmızı boyanan müsin nötral müsin olarak kabul edilmiştir. HID/AB pH 2.5 kombinasyonu kullanıldığında HID ile siyah boyanan müsin sülfomüsin, AB pH 2.5 ile mavi boyanan müsin sialomüsin olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bu boya kombinasyonları ile tümör müsininin lokalizasyonu serbest, atipik hücre içinde, goblet hücresinde ve lümende bulunmasına göre değerlendirilmiş ve predominant müsin tipi saptanmıştır. Eğer müsin tiplerinden hiçbiri predominant değilse bu mikst grup içinde değerlendirilmiştir. Aynı zamanda tümöre ait predominant müsin tipinin hücrel diferansiasyon ve Dukes evresi ile ilişkisi araştırılmıştır.

Table II: Kolorektal adenokanserlerin Dukes evrelerine göre dağılımı

Dukes Evresi	Müsinöz n (%)	Non-müsinöz n (%)	Toplam n (%)
B	4 (44.4)	32 (65.3)	36 (62.0)
C	5 (55.5)	17 (34.6)	22 (37.9)
Toplam	9 (100)	49 (100)	58 (100)

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır.

BULGULAR

Serimizi oluşturan 58 kolorektal adenokanserinin 9'u müsinöz 49'u ise non-müsinöz adenokanser olarak değerlendirilmiştir. Müsinöz kanserlerin büyük kısmının kötü diferansiye (%66.6) özellikte olduğu saptanmıştır. Non-müsinöz tümörlerin diferansiasyonlarına göre dağılımları incelendiğinde bunların orta diferansiye grupta (%59) yoğunlaştığı dikkati çekmektedir (Tablo I). Tümörün müsinöz özellikte olması ile tümör diferansiasyonu arasındaki ilişki incelendiğinde bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu gözlenmektedir ($p < 0.01$).

Kolorektal adenokarsinomlar Tablo II'de görüldüğü gibi evrelendiğinde, müsinöz gruptaki tümörlerin yarıdan biraz fazlası C evresinde bulunurken, non-müsinöz grupta olguların büyük kısmının B evresinde olduğu gözlenmiştir, ancak tümörün müsinöz olması ile tümör evresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hem müsinöz hem de non-müsinöz tümörler içinde Dukes A evresinde olan tümör mevcut değildir.

Müsinöz ve non-müsinöz kolorektal adenokarsinomların kolon lokalizasyonu incelendiğinde Tablo III'de görüldüğü gibi müsinöz özellikte olan tümörlerin büyük kısmı sol kolonda bulunurken non-müsinöz grupta sağ ve sol kolon lokalizasyonu hemen hemen birbirine eşit olarak izlenmiştir.

Olgularımızda tümör dokusunda müsin tipi ve miktarı araştırıldığında, 10 tümörde hiç müsin yapımı gözlenmemiş, 29 tümörün müsin sekresyonu normal kolonik mukozayla aynı miktarda ya da daha az, 9 tümörde ise normal mukozadan fazla bulunmuştur. Fazla müsin yapan bu

Table III: Müsinöz ve Non-müsinöz kolorektal karsinomların kolon lokalizasyonuna göre dağılımı

Kolon Lokalizasyonu	Müsinöz n (%)	Non-müsinöz n (%)	Toplam n (%)
sağ	2 (22.2)	25 (51)	27 (46.5)
sol	7 (77.7)	24 (48.9)	31(53.4)
Toplam	9 (100)	49 (100)	58(100)

olguların tümü müsinöz adenokanser grubunda değerlendirilmiştir. Müsin oluşturan tümörlerin müsin tipleri incelendiğinde Tablo IV'de görüldüğü gibi sialomüsin ve sülfomüsin hakimiyeti eşit sayıda tümörde saptanmış, daha az sayıda tümörde ise her üç tip müsinin predominant tip içermeksizin ikili üçlü kombinasyonları izlenmiş ve bu grup mikst müsin sekresyonu olarak değerlendirilmiştir. Nötral müsinin predominant sekresyonu 8 olguda saptanmıştır.

Tümörlerde tesbit edilen müsin içeriğinin goblet hücresi içinde, lümende, serbest ve tümör hücresinde bulunuşu araştırıldığında, Tablo V'de görüldüğü gibi, tümör dışı serbest müsinlerin sık bulunduğu gözlenmektedir (23 vaka). Lümende müsin bulunması ikinci sıklıkta (12 vaka) izlenmekte, goblet hücrelerinde ve atipik hücrelerde müsin varlığı da seyrek olarak tesbit edilmektedir. 9 olguda ise tüm bu lokalizasyonlarda karışık olarak müsin bulunmuştur.

Predominant tümör müsin tipinin tümör diferansiasyon özelliklerine göre dağılımı Tablo VI'da gösterilmiştir. Tümör diferansiasyonunun predominant müsin tipi ile anlamlı bir ilişkisinin bulunmadığı tesbit edilmiştir. Benzer şekilde tümöre ait predominant müsin tipinin, evre ile ilişkisi araştırıldığında, vakaların Tablo

Table V: Kolorektal adenokarsinomlarda tümör müsinin lokalizasyonu

Müsin Lokalizasyonu	Olgu sayısı
Serbest	23
Lümen	12
Mikst	9
Goblet Hücresi	2
Atipik Hücre	2
Toplam	48

Table IV: Kolorektal adenokarsinomlarda predominant müsin tipi

Tümör müsinini	Olgu sayısı
Sialomüsin	14
Sülfomüsin	14
Mikst müsin	12
Nötral müsin	8
Yok	10
Toplam	58

VII'de görüldüğü biçimde dağıldığı izlenmiştir. Tümör evresi ile predominant müsin tipi arasındaki ilişki de istatistiksel anlamlılık göstermemiştir.

TARTIŞMA

Kolorektal karsinomlarda müsinin kalite ve kantitesinde değişiklik oluşmaktadır. Genellikle sekrete edilen müsin miktarı normale göre daha az olarak saptanmaktadır (1,5). Normale göre daha fazla müsin sekrete eden ve musinöz karsinomlar olarak tanımlanan karsinomlar ise, kolorektal karsinomların daha küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Müsinöz karsinom tanısı vermek için gerekli olan müsin miktarı değişik çalışmalardan farklı oranlarda verilmektedir. Bu nedenle kesin müsinöz karsinom oranının saptanması oldukça güçtür. Kolorektal karsinomların ortalama %10-20 kadarının müsinöz özellikte olduğu bildirilmektedir (4). Serimizi oluşturan tümörlerin de %15'inin (9/58) müsinöz kanser özelliğinde olduğu tesbit edilmiştir. Müsinöz karsinomların prognozu olduğu tesbit edilmiştir. Müsinöz karsinomların prognozu konusunda farklı görüşler mevcuttur. Bazı çalışmalarda müsinöz kanserlerde prognozun kötü olduğu saptanırken (3,4), diğerlerinde bu ilişki gösterilememiştir (7). Bir kısım araştırmacılar ise

Table VI: Tümör diferansiasyonunun predominant müsin sekresyonu ile karşılaştırılması

Diferansiasyon	Sialomüsin	Sülfomüsin	Nötral M.	Mikst M.	Müsin-siz	Toplam
İyi	4	4	1	3	-	12
Orta	6	7	7	7	5	32
Kötü	4	3	-	2	5	14
Toplam	14	14	8	12	10	58

Table VII: Predominant müsin sekresyonunun evre ile karşılaştırılması

Evre	Sialo- müsin	Sülfö- müsin	Nötral M.	Mikst M.	Müsin- siz	Top- lam
Dukes'B	6	8	7	7	8	36
Dukes'C	8	6	1	5	2	22
Toplam	14	14	8	12	10	58

yalnızca fazla oranda müsin sekresyonu yapan tümörlerin kötü prognozlu olacağını ileri sürmektedirler (8). Müsin ve prognoz arasındaki ilişkinin ne şekilde geliştiği henüz gösterilememiştir. Bresalier ve arkadaşlarının deneysel bir çalışmada, kolon kanser hücrelerinin salgıladığı müsinin, metastatik potansiyel ile ilişkisinin, müsinin, tümör hücrelerinin, karaciğerde kolonize olma kabiliyetini arttırması sonucu olduğunu göstermişlerdir (3). Kolorektal kanserlerde en önemli prognostik kriterler tümörün diferansiasyonu ve evresidir (9). Bizim serimizde, tümörün müsinöz özellikte oluşunun diferansiasyon üzerinde olumsuz etkisi olduğu tesbit edilmiş, ancak evre ile benzer bir ilişki gözlenmemiştir.

Kolorektal goblet hücreleri esas olarak asit müsin, az miktarda nötral müsin salgılarlar. Asit müsin sülfomüsin ve sialomüsinden oluşmaktadır ve tüm kolonda hakim müsin tipi normalde sülfomüsindir. Ancak tümörlerde bu müsin özellikleri değişmektedir (2,5). Serimizde kolon kanserlerinde genellikle sialomüsin, bununla eşit oranda sülfomüsin daha az oranda mikst müsin ve nötral müsin saptanmıştır. Kalın barsakta oldukça az bulunan sialomüsin tümör oluşması halinde, olguların büyük kısmında predominant müsin sekresyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yine benzer şekilde normal kolondan çok az sekrete edilen nötral müsin tümör gelişmesi halinde bazı vakalarda predominant müsin sekresyonunu oluşturmaktadır. Bilindiği gibi müsin molekülü goblet hücrelerinden sekrete edilen bir polisakkariddir. Sülfomüsin ise sülfatlanmış polisakkariddir. Sülfatlanmanın polisakkarid zinciri oluşumundan sonra meydana geldiği düşünülmektedir (10). Karsinogenez sırasında, müsin oluşumunda eğer sülfatlanma sırasında bir blok oluşursa, yapılan müsin sialomüsin ve nötral müsin özelliğinde

olacaktır. Ancak blok polisakkarid zincirinin yapımı sırasında meydana gelecek olursa o durumda total olarak sekrete edilen tüm müsinlerde azalma veya kayıp gözlenecektir (5). Buna göre tümörlü sahalarda izlediğimiz normal dışı müsin sekresyonu karsinogenez sırasında müsin yapımındaki blokların bir sonucu olarak değerlendirilebilir.

Müsin goblet hücrelerinden sekrete edilir. Müsinöz karsinomlarda, müsin sekresyonunun, kolumnar hücrelerin goblet hücrelerine malign transformasyonu ile oluştuğuna inanılır (10).

Serimizin müsin lokalizasyonunu incelediğimizde çoğunlukla serbest ve gland lümenlerinde olmak üzere her sahada müsin bulunabileceği gözlenmiştir. Goblet hücresinde, stromada serbest ve gland lümenlerinde izlenen müsin, karsinomlarda müsin sekresyonu basamakları ile açıklamak mümkündür. Şöyle ki goblet hücrelerinde oluşan müsin gland lümenlerinde birikir veya hücreler gland oluşturmıyorsa sekrete ettikleri müsin stromada serbest olarak bulunur. Müsin sekresyonu için kolumnar hücrelerin goblet hücresine transforme olması gerekmektedir, bu durumda müsin eğer hücre içinde ise bunun goblet hücresinde bulunması beklenir. Oysa olgularımızın bir kısmında, müsin goblet hücresi özelliğinde olmayan atipik hücrelerde de tesbit edilmiştir.

Deneysel olarak sülfatlı müsinlerin tümör büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (5). Filipe ve Dawson'un bir çalışmada kanser geliştirme şansı çok yüksek olan kolitis ülserozada sülfomüsinlerin azaldığı, sialomüsinlerin de arttığı gösterilmiştir (11). Bir başka deneysel çalışmada karsinogenesis sırasında sialomüsinlerin arttığı, sülfomüsinlerin ise azaldığı gözlenmiştir (12). Yamori ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada ise sülfomüsin miktarının normal mukoza, primer tümör ve metastaz sırasıyla bir azalma gösterdiği ve miktarının kolon kanserinin prognozunun bir göstergesi olabileceği sonucuna varılmıştır (6). Sülfomüsinleri, söylenildiği gibi, hücre bölünmesini engelleyici bir faktör olarak kabul edecek olursak, bunun fazla miktarda bulunduğu tümörlerin daha iyi prognozlu, az miktarda bulunduğu tümörlerin ise daha kötü prognozlu olması beklenecektir. Bilindiği

gibi sülfomüsinlerdeki azalma sialomüsin grubundaki artış ile birlikte gitmektedir (13). Dolayısıyla sialomüsin miktarının fazla olduğu tümörlerin prognostik açıdan kötü olması beklenebilir. Ancak, bu seride sialomüsin fazlalığı olan tümörler, diğer gruplarla, diferansiasyon ve evre yönünden karşılaştırılmışsa da tümör müsin tipi ile diferansiasyon ve evre arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu sonucun olgu sayısının artması ile değişmesi olasılığı mevcut ise de, bulgularımız müsin tipinin prognostik parametreler üzerine etkili olmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Sugihara K, Jass JR: Colorectal goblet cell sialomucin heterogeneity: its relation to malignant disease. *J Clin Pathol* 1986; 39: 1088-1095.
2. Filipe MI: Mucins in the human gastrointestinal epithelium; a review. *Invest Cell Path* 1979; 2: 195-216.
3. Bresalier RS, Niv Y, Byrd JC, Duh QY, Torihara NW, Rockwell RW et al.: Mucin production by colonic carcinoma cells correlates with their metastatic potential in animal models of colon cancer metastasis. *J Clin Invest* 1991; 87: 1037-1045.
4. Kuan SF, Byrd JC, Basbaum CB, Kim YS: Characterization of mucin variants from a human colon cancer cell line. *Cancer Res* 1987; 47: 5715-5724.
5. Subbuswamy SG: Mucosubstances in neoplasms of human colon and rectum. *Gut* 1971; 12: 200-207.
6. Yamory T, Kimura H, Stewart K, Ota DM, Cleary KR, Irimura T: Differential production of high molecular weight sulfated glycoproteins in normal colonic mucosa, primary colon carcinoma and metastases. *Cancer Res* 1987; 47: 2741-2747.
7. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT: Colloid Carcinoma of colon and rectum. *Cancer* 1987; 60: 3103-3112.
8. Umpleby HC, Ranson DL, Williamson RCN: Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1985; 71: 714-718.
9. Morson BC: Alimentary tract. Third ed. London, Churchill Livingstone, 1987; 365-378.
10. Forstner JF: Intestinal mucins in health and disease. *Digestion* 1978; 17: 234-263.
11. Filipe MI, Dawson I: Value of histochemical reactions for mucosubstances in rectal biopsies from patients with ulcerative colitis and Chron's disease. *Gut* 1970; 11: 229-234.
12. Filipe MI, Scur J, Ellis H: Effects of faecal stream on experimental colorectal carcinogenesis. Morphological and histochemical changes. *Cancer* 1982; 50: 2859-2865.
13. Filipe MI, Branfoot AC: Abnormal patterns of mucus secretion in apparently normal mucosa of large intestine with carcinoma. *Cancer* 1974; 34: 282-290.