

Kolorektal karsinomlarda nöroendokrin diferansiyasyon benzeri değişiklikler ve prognostik önemi*

Neuroendocrine differentiation like changes and their prognostic significance in colorectal carcinomas*

Pınar ATASOY, Nazan BOZDOĞAN, Arzu ENSARI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Giriş ve amaç: Kolorektal karsinomlarda, çeşitli yöntemlerle saptanan fokal nöroendokrin diferansiyasyonun prognoza olan etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmekle birlikte genel kanı, bu tümörlerde prognozun daha kötü olduğu şeklindedir. **Gereç ve yöntem:** Bu çalışmada kolorektal kanserlerde fokal nöroendokrin diferansiyasyon benzeri komponentin varlığı ve sıklığı ile bağımsız prognostik parametreler olan histolojik tip, grade, evre ve nekroz ile ilişkisi araştırılmıştır. Prospektif olarak yürütülen bu çalışmada 1 yıl içinde tanı alan 50 kolorektal adenokarsinom olgusu incelenmiştir. Tümörler makroskopik nekroz bulundurma durumlarına göre iki; histolojik tiplerine ve diferansiyasyon derecelerine göre ise 3 grupta incelenmiş, modifiye Dukes evreleme sistemine göre evrelendirilmiştir. **Bulgular:** Elli olgunun 21'inde fokal nöroendokrin diferansiyasyon benzeri komponentinin bulunduğu gözlenmiştir. Nöroendokrin diferansiyasyon benzeri komponente adenokarsinom olgularının %48'inde; müsinöz karsinom olgularının ise %18'inde rastlanmış, ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır. Fokal nöroendokrin diferansiyasyon benzeri komponentin yönünden farklı grade ve evrelerdeki tümörlerde de anlamlı fark saptanmamıştır. Makroskopik olarak nekroz bulunduran tümörlerde fokal nöroendokrin diferansiyasyon benzeri komponentin gözlenme oranı daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$). **Sonuç:** Çalışmamızda, önemli bir prognostik parametre olan nekroz ile fokal nöroendokrin diferansiyasyon benzeri komponentin arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Anahtar sözcükler: Kolorektal karsinom, nöroendokrin diferansiyasyon.

Background/aim: In the literature, there are contradictory reports about the prognostic value of neuroendocrine differentiation like component of colorectal carcinomas. However, in general this kind of differentiation has been accepted as poor prognostic factor. The relationship between focal neuroendocrine differentiation like component and independent prognostic parameters including histological type, grade, stage, and necrosis was prospectively evaluated in 50 colorectal carcinomas diagnosed between 1997 and 1998. **Materials and Methods:** The tumors were classified in two groups according to the presence of macroscopic necrosis, and in three groups according to their histological type and grade. Tumors were staged using modified Dukes staging system. **Results:** Focal neuroendocrine differentiation like component was detected in 21 cases overall. Forty-eight percent of adenocarcinomas and 18% of mucinous carcinomas showed neuroendocrine differentiation like component but the difference was not significant. Also there was no significant association between grade and stage and the presence of focal neuroendocrine differentiation like component. However, tumors with macroscopic necrosis displayed a significantly higher rate of focal neuroendocrine differentiation than nonnecrotic lesions. **Conclusion:** We observed a significant correlation between focal neuroendocrine differentiation like component and necrosis, which is an important prognostic parameter.

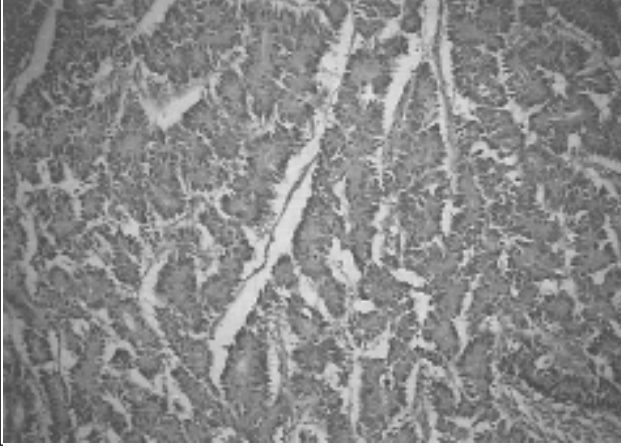
Key words: Colorectal carcinoma, neuroendocrine differentiation.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal karsinomların %98'ini adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Son yıllara ait literatürde kolorektal karsinomlar da dahil birçok organ tümörlerinde fokal "nöroendokrin diferansiyasyon"un bulunabileceğini ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır (1-5). Bu çalışmalardan bazılarında fokal nöroendokrin diferansiyasyon gösteren tümörlerde prognozun

daha kötü olduğu bildirilmektedir (3-5). Gastrointestinal sistem tümörleri için geçmiş yıllarda nöroendokrin diferansiyasyonun sadece karsinoidlere ait bir özellik olduğuna inanılırken, bugün küçük hücreli karsinomlar, nöroendokrin karsinomlar ve endokrin hücre içeren karsinomlar da nöroendokrin diferansiyasyon gösteren tümörler spektrumuna dahil edilmektedir.

* Bu çalışma poster bildirisi olarak 25 Mayıs 2000 tarihinde 15. Ulusal Patoloji Sempozyumunda sunulmuştur.



Resim 1. Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinoma (H-EX200).

Prospektif olarak yürütülen bu çalışmada, 1 yıl içinde tanı alan 50 kolorektal adenokarsinom olgusunda ışık mikroskopik olarak saptanan fokal nöroendokrin diferansiyasyon benzeri komponent (FNDBL)'in varlığı, sıklığı ve bu tümörlerde bağımsız prognostik parametreler olan histolojik tip, grade, evre, ve nekroz ile ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına, 1997-1998 yıllarında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen 50 primer kolorektal karsinom olgusu dahil edilmiştir. Makroskopik incelemede, tümör kesitlerinde kesit yüzeyinin yaklaşık yarısını kaplayan nekroz alanlarının varlığı, pozitif, yokluğu, negatif olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojik incelemede, tümörün %50'sinden fazlasında geniş ekstrasellüler müsin gölcükleri bulunuyor-

sa, müsinöz karsinom; tümör içinde intrasellüler müsin sekresyonu sonucu nükleusu bir kenara itilip, sitoplazması vakuole görünen ve tek tek infiltrasyon gösteren hücreler mevcut ise ve bunlar tümörün %50'sinden fazlasını oluşturuyorsa taşlı yüzük hücreli karsinom olarak değerlendirilmiştir. Bu iki tip dışında kalan tümörler ise adenokarsinom şeklinde ele alınmıştır. Belirgin adenoid yapı oluşturan tümörler iyi (grade 1), adenoid yapı oluşturmayan, kordonlar ve solid adalar meydana getiren tümörler az diferansiye (grade 3), bu iki grup arasında kalan tümörler ise orta derecede (grade 2) diferansiye adenokarsinomlar olmak üzere derecelendirilmişlerdir. Taşlı yüzük hücreli karsinom da az diferansiye tümörler grubuna dahil edilmiştir. Tümörler, modifiye Dukes evreleme sistemine göre evrelendirilmiştir. Tümörü oluşturan hücreler fokal olarak rozet benzeri yapılar meydana getiriyorsa tümörün FNDBK içerdiği kabul edilmiştir (Şekil 1).

İstatistiksel incelemede, Pearson'un ki-kare testi ile tümörler tip, evre, grade, ve nekroz varlığına göre iki ana gruba ayrılarak nöroendokrin diferansiyasyon benzeri komponent varlığı açısından karşılaştırılmışlardır.

BULGULAR

Çalışmaya 31'i (%62) erkek, 19'u (%38) kadın olmak üzere yaş ortalaması 52.6 olarak saptanan 50 primer kolorektal kanser olgusu dahil edilmiştir. Elli olgunun 39'unu (%78) adenokarsinomlar, 10'unu (%20) müsinöz karsinomlar, 1'ini (%2) taşlı yüzük hücreli karsinom oluşturmaktadır. İstatistiksel değerlendirmeye dahil edilemek amacıyla taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı olan olgunun tüm bulguları müsinöz karsinom grubunda değerlendirilmiştir. Üçlü gradeleme sistemine (iyi diferansiye=grade 1, orta diferansiye=grade 2, az diferansiye=grade 3)

Tablo 1. Tümör tipinin grade, stage ve nekroz ile ilişkisi

Tümör tipi	Grade								Stage				Nekroz		Toplam			
	Grade 1		Grade 2		Grade 3		B1		B2		C2		Var		Yok			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
AdenoCa	22	56.4	12	30.8	5	512.8	3	100	22	88.5	14	66.7	12	30.7	27	69.2	39	78.0
Müsinöz Ca	1	9.1	5	45.5	5	45.5	0	0	4	11.5	7	33.7	11	100	0	0	11	22.0
Toplam	23	46.0	17	34.0	10	20.0	3	6.0	26	52.0	21	42.0	23	46.0	27	54.0	50	100

Tablo 2. FND'nun tümör tipi, grade, stage ve nekroz ile ilişkisi.

FND	Tümör tipi				Grade				Stage				Nekroz				Toplam	
	AdenoCa		Müsinöz Ca		Grade 1+2		Grade 3		B		C		Pozitif		Negatif		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pozitif	19	48.7	2	18.2	19	47.5	2	20.0	13	42.9	8	38.1	12	30.7	27	69.2	39	78.0
Negatif	20	51.3	9	81.8	21	52.5	8	80.0	16	61.9	13	61.9	11	100	0	0	11	22.0
Toplam	39	78.0	11	22.0	40	80.0	10	20.0	21	42.0	21	42.0	23	46	27	54.0	50	100

göre 50 olgunun 23'ünün iyi, 17'sinin orta, 10'unun az diferansiye olduğu saptanmıştır. Adenokarsinomların 22'si grade 1, 12'si grade 2, 5'i grade 3 iken müsinöz karsinomların 1'i grade 1, 5'i grade 2 ve 5'i grade 3 olarak tespit edilmiştir. Taşlı yüzük hücreli 1 olgu, grade 3 olarak değerlendirilen müsinöz karsinom olguları arasında yer almıştır. İstatistiksel analizde adenokarsinomların anlamlı olarak daha düşük grade'li, müsinöz karsinomların ise anlamlı olarak daha yüksek grade'li olma eğilimi gösterdikleri saptanmıştır ($p<0.01$) (Tablo 1).

Modifie Dukes evreleme sistemine göre 50 olgunun 3'ü B1, 26'sı B2 ve 21'i C2 evresindedir. Histolojik subtip'e göre değerlendirildiğinde adenokarsinomların 3'ü B1, 22'si B2, 14'ü C2 evresine; müsinöz karsinomların ise 4'ü B2, 7'si C2 evresine dahil edilmiştir. İstatistiksel analize olanak verebilmek amacıyla az sayıdaki B1 olgusu B2 evresine dahil edilerek B evresi şeklinde, C2 evreli olgular ise C evresi olarak değerlendirilmiştir.

Adenokarsinomların çoğunun B, müsinöz karsinomların ise C evresinde olduğu ve bu yayılım farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Nekroz bulundurup bulundurmamalarına göre iki gruba ayrılan 50 olgu değerlendirildiğinde, müsinöz karsinomların tümünde, adenokarsinomların ise 12'sinde makroskopik olarak geniş nekroz alanları gözlenmiştir. Nekroz varlığı açısından bu iki mikroskopik tip arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

İyi ve orta diferansiye tümörlerin yaklaşık %30'unda nekroz gözlenirken az diferansiye tümörlerin hiçbirinde nekroz saptanmamış, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

FNDBK bulunduran 21 tümörün 19'u (%48) adenokarsinom, 2'si (%18) müsinöz karsinomdur. Adenokarsinomlarda FNDBK daha sık izlenmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. B ve C evrelerindeki tümörler arasında da nöroendokrin diferansiyasyon benzeri komponent bulundurmaları açısından anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır.

Tümör grade'i arttıkça FNDBK varlığının belirgin olarak azaldığı, dikkati çekmiştir. İyi ve orta diferansiye tümörlerin nöroendokrin difeansiyasyon gösterme oranı az diferansiye tümörlerden daha fazla olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Makroskopik nekroz bulunduran tümörlerin %83'ünde FNDBK izlenirken, nekroz bulundurmayan tümörlerde bu oranın %28 olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Bir yıl içerisinde Anabilim Dalımızda tanı verilen 50 kolorektal karsinom olgusunu kapsayan prospektif çalışmamızda, olguların yaşam süreleri izlem süresinin kısalığı nedeniyle değerlendirilememiştir. Buna karşın prognozda etkili olduğu pekçok çalışmada belirtilen parametreler (tip, evre, grade, nekroz) çalışmamızda bağımsız değişkenler olarak değerlendirilmiştir.

Müsinöz karsinomların biyolojik olarak agresif seyir gösterdiği, adenokarsinomu olan hastalarla karşılaştırıldığında yaşam sürelerinin daha kısa olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (6-8). Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak adenokarsinomların daha çok B, müsinöz karsinomların ise C evresinde bulunmaları da agresif biyolojik davranışı desteklemektedir. Tümör tipleri ile grade arasındaki ilişki incelendiğinde, müsinöz karsinomların büyük kısmının yüksek grade'li, adenokarsinomların ise önemli bir bölümünün düşük grade'li oldukları

gözlenmiştir. Literatürde bu konu ile ilgili kesin görüşler bulunmamakla birlikte, daha agresif seyrettiği bilinen müsinöz karsinomların aynı zamanda daha az diferansiye olmalarının da beklenecek bir durum olduğu düşünülmüştür (9,10).

Nekroz, kolorektal karsinomlarda bağımsız prognostik parametre olarak bildirilmese de, nekroz bulunduran tümörlerin hızlı proliferasyon olduğu ve genellikle agresif seyir gösterebileceği bilinmektedir (11, 12, 13). Mulcahy HE ve arkadaşları, kolorektal kanseri olan, B evresindeki hastaları inceleyen çalışmalarında, nekrozun bağımsız prognostik bir parametre olduğunu bildirmişlerdir (11). Bu araştırmacılar, bir plazminojen aktivatörü ile nekroz arasındaki ilişkiye dikkat çekmişler, nekrotik tümörlerde fazla miktarda bulunan ürokinaz tipi bir plazminojen aktivatörünün plazmin oluşumuna neden olduğunu, bunun da ekstrasellüler matriksi yıkarak tümör invazyonunu kolaylaştırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca, agresif seyirli müsinöz karsinomlarda nekrozun daha sık görülmesinin nedeni bu tümörlerin proliferasyon hızının daha fazla olmasına bağlı olabilir.

Son yıllarda kolorektal karsinomlarda nöroendokrin diferansiyasyonun bulunabileceğini bildiren çok sayıda çalışma yapılmıştır (1-5). Bu çalışmalarda bildirilen sonuçlar birbiriyle çelişmekle birlikte, ortak görüş, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren tümörlerde prognozun daha kötü olduğu şeklindedir. Nöroendokrin diferansiyasyonun genellikle az diferansiye kolorektal karsinomlarda görülmesi nedeniyle, literatürdeki çalışmalar daha çok bu gruptaki tümörleri kapsamaktadır (4,14). Çalışmamızda ise, konvansiyonel kolon adenokarsinomlarında ışık mikroskopik olarak saptanan nöroendokrin diferansiyasyon benzeri komponentin diğer prognostik parametrelerle ilişkisi incelenmiştir.

Gastrointestinal kanalda endokrin hücrelerin sıklığı ve prognostik önemine ait ilk kapsamlı çalışma 1984 yılında Smith ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (15). Bu çalışmada argirofil hücre bulunduran kolorektal tümörlerde prognozun daha kötü olduğu saptanmıştır. İmmünohistokimyasal yöntemlerin geliştirilmesinden sonra endokrin hücreleri saptamak için başta kromogranin A olmak üzere NSE, sinaptofizin, serotonin, VIP, substans P, somatostatın gibi çeşitli antikolar kullanılmıştır (3,4,6,14). Wu ve arkadaşları da, epitelial tümörlerde saptanan

nöroendokrin differansiyasyonun prognozu olumsuz yönde etkilediğine değinmiş ve serum kromogranin A seviyeleri yüksek olan hastalarda prognozun daha kötü olduğunu ortaya koymuşlardır (12).

Wick ve arkadaşları organoid paterne sahip, kordonlar ve trabeküler yapılar oluşturan, yuvarlak-oval, hiperkromatik nükleuslu ve nükleus/sitoplazma oranı artmış hücrelerden meydana gelen tümörlerin "nöroendokrin diferansiyasyon" gösterdiğini bildirmişlerdir (16). Gould ve Chejfec, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren tümörlerde hücrelerin damarlar çevresinde kondanse olarak rozet benzeri görünümüne oluşturduğuna değinmişlerdir (17,18). Çalışmamızda rozet benzeri yapılar bulunduran tümörlerin FNDBK gösterdiği kabul edilmiştir. Buna göre adenokarsinomların %48'inde müsinöz karsinomların ise %15'inde ışık mikroskopik düzeyde nöroendokrin diferansiyasyon benzeri komponentin bulunduğu saptanmıştır. Smith ve arkadaşlarının 94 kolorektal tümörü kapsayan çalışmalarında da, nonmüsinöz kolorektal tümörlerin müsinöz olanlara oranla daha sık nöroendokrin diferansiyasyon gösterdiğini belirtmişler (15).

Literatürde, ışık mikroskopik olarak saptanan nöroendokrin diferansiyasyonun evre ya da grade ile ilişkisi konusunda herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Çalışmamızda, evre ve grade ile FNDBK arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış ancak nekroz bulunduran karsinomlarda FNDBK'in anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir. FNDBK gösteren tümörlerin daha hızlı proliferasyon yapan hücrelerden meydana gelmesinin bu tümörlerde daha sık nekroz oluşmasına yol açabileceği düşünülmüştür.

Bruine ve arkadaşları kolorektal adenokarsinomlarda nöroendokrin hücrelerin bulunmasını tümör poliklonalitesi ve tümör hücrelerinin pluripotent olması ile açıklamaktadırlar (4). Her hücredeki gibi tümör hücrelerinin de genetik materyalinde mevcut olan yönlerde diferansiyasyon yeteneği olduğu bilinmektedir. Tümör hücrelerinden bir hücre klonunun farklı yönde diferansiye olması sonucunda, nöroendokrin diferansiyasyon gerçekleştiği düşünülmektedir. Ayrıca, nöroendokrin diferansiyasyona sahip tümörlerde prognozun daha kötü olmasının nedeni nöroendokrin diferansiyasyonun daha immatür hücre tipini yansıtmasına bağlanmak-

tadır. Agresif davranış da bilindiği gibi tümörün diferansiyasyon derecesi ile ilişkilidir (19). Literatürde ve çalışmamızda nöroendokrin diferansiyasyon gösteren tümörlerin daha ileri evrede olması, bu tümörlerin daha agresif seyirli olduğunu, dolayısıyla daha immatür hücrelerden gelişmesinin muhtemel olduğunu destekleyen bir

özelliğidir.

Bu çalışma, tümörün proliferasyon hızı ile yakından ilişkili nekroz ve FNDBK arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Böylece saptanan FNDBK'in kötü prognoza işaret eden bir parametre olarak ele alınabileceğini düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Pearse AGE, Polak JM. Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas. *Gut* 1971; 12: 783-8.
2. Thomas R, Cheng L, Glover H, et al. A colonic adenocarcinoma with argentaffin cells. An immunoperoxidase study demonstrating the presence of numerous neuroendocrine products. *Cancer* 1983; 51: 1481-9.
3. Bosman FT. Neuroendocrine cells in colonic tumors. *Mod Pathol* 1992; 5: 312-3.
4. Bruine AP, Wiggers CB, Volovicks A. Endocrine cells in colorectal adenocarcinomas: incidence, hormone profile and prognostic relevance. *Int J Cancer* 1993; 54:765-71.
5. Syversen U, Halvorsen T, Marvik R. Neuroendocrine differentiation in colorectal carcinomas. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7: 667-4.
6. Nash SV, Said JW. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Clin Pathol* 1986; 86:415-22.
7. Ming SC. Adenocarcinoma and other malignant epithelial tumours of the gastrointestinal tract. In: Ming and Goldman. Ed. *Pathology Of The Gastrointestinal Tract*. WB Saunders Company 1992; 816-46.
8. Wolmark N, Fisher B, Wieand H S: The prognostic value of the modification of the Dukes 2 class colorectal cancer. *Ann Surg* 1986; 203:115.
9. Astler V B, Collier P A. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann. Surg* 1954;139: 846.
10. Copeland EM, Iller LD, Jones RS, et al. Prognostic factors in carcinoma of the colon and rectum. *Am J Surg* 1968;116:875.
11. Mulcahy HE, Toner M, Patchett SE, et al. Identifying stage B colorectal patients at high risk of tumor recurrence and death. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 326-31.
12. Wu JT, Erickson AJ, Tsao K, et al. Elevated serum chromogranin A is detectable in patients with carcinomas at advanced disease stages. *Annals of Clin Lab Scien* 2000; 30: 175-8.
13. Tchang S. Necrotic carcinoma of colon. *J Can Assoc Radiol* 1967; 19: 322-7.
14. Hamada Y, Oishi A, Shoji T. Endocrine cells and prognosis in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1992, 69: 2641-6.
15. Smith DM, Haggith RC. The prevalence and prognostic significance of argyrophil cells in colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 123-8.
16. Enzinger FM. Immunohistochemistry of soft tissue lesions. In: Enzinger FM. Ed. *Soft tissue tumors*. Mosby Company 1994; 139-65.
17. Gould VE, Wiedermann B, Lee I, et al. Synaptophysin expression in neuroendocrine neoplasms as determined by immunohistochemistry. *Am J Pathol* 1987; 126:243-57.
18. Chejec G, Capella C, Solcia E, et al. Amphicrine cells, dysplasias and neoplasias. *Cancer* 1985; 56: 2683-90.
19. Morson BJ: Histological typing of intestinal tumors. *World Health Organization Genova* 1976: 18-21.