

KALIN BARSAK KANSERLERİNİN SİTOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Bülent Mızrak*

A. Ulvi Özkan**

Cemil Ekinci***

Ali Raşit****

Gelişmiş batı ülkelerinde baştagelen ölüm nedenlerinden birisi olan kolon karsinomlarının tanısında sitolojik incelemenin nisbeten eski bir geçmişe sahip olduğu bilinmektedir. Papanicolau, yayımladığı atlasında kolonun malign ve benign lezyonlarının sitolojik özelliklerini ayrıntılı bir şekilde tanımlamıştır (5). Ancak mevcut literatür gözden geçirildiği zaman, yapılan incelemelerin esas olarak kolon lavajından hazırlanan yayma preparatlara dayandığı görülmektedir (1,2,3,6,8). Kolon lavajının uygulanması hasta ve tıbbi personel için zahmetli bir işlem olduğundan bu teknik çok yaygın bir kullanım alanı bulamamıştır. Fakat son yıllarda fiberoptik fleksibl endoskopların kullanılması ve uygun materyalin elde edilmesindeki ilerlemeler nedeniyle sitolojik inceleme yeniden önem kazanmıştır.

Kolonun sitolojik incelenmesinde lavaj sıvısı sedimentinden hazırlanan yaymalar yanısıra fiberoptik biyopsi sırasında fırçalama tekniğiyle yapılan yaymalar, biyopsi materyalinden imprint yöntemi ile elde edilen yaymalar ile rektumun alt kısımlarında bulunan lezyonlarda özel bir eldiven yardımıyla elde edilen yaymalar kullanılabilir (4).

Bu araştırmada nisan 1986 - Eylül 1987 tarihleri arasında anabilim dalımıza gelen kalın barsak biyopsileri ve bunlardan hazırlanan imprint preparatlarının özellikleri karşılaştırmalı bir şekilde ortaya konulmuştur.

* AÜTF Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

** AÜTF Patoloji Anabilim Dalı Profesörü

*** AÜTF Patoloji Anabilim Dalı Doçenti

* Bu Araştırma Türk Kanser Araştırma ve Savaş Vakfı'na desteklenmiştir.

**** AÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

MATERYAL ve METOD

17 aylık bir süre içinde AÜTF Patoloji anabilim dalında incelenmiş olan 49 adet kolon biyopsi materyali ile fakültemizde yaygın bir uygulama haline gelen imprint preparatları çalışmaya esas alınmıştır. Biyopsi materyallerinin hepsi rutin olarak uygulanan hematoksi-len-eozin tekniğiyle boyanmış, bazı vakalarda da PAS boyası da uygulanmıştır. İmprint hazırlanırken taze doku parçası temiz ve kuru bir lama sürtmeden dokundurulmuş, daha sonra lam havada kurutulup May-Grünwald-Giemsa boyasıyla boyanmıştır.

SONUÇLAR

Toplam 49 vakanın 23'üne adenokarsinom tanısı verilmiştir. Geri kalan 26 vakanın birine tubulovillöz adenom, 2'sine soliter ülser, 2'sine kolitis ülseroza tanısı konulmuş, diğer 21 vakada ise nonspesifik iltihabi olay saptanmıştır. Nihai tanıların sitolojik tanımlarla karşılaştırılmasında şu sonuç ortaya çıkmıştır : Sitolojik olarak benign denilen tüm vakalar benign çıkmış ve böylece % 100 doğruluk oranı elde edilmiştir; ancak benign vakalardan sadece ülseratif kolitlerde subtiplendirme yapılabilmesi söz konusu olmuştur. Sonuçta subtiplendirmede fazla başarılı olunamamıştır (% 4). Sitolojik olarak Class III denilen vaka displazik alanlar gösteren tubulovillöz adenom tanısını almıştır. Class V, adenokarsinom olarak sitolojik tanı alan vakaların hepsinin nihai tanısı da adenokarsinom çıkmıştır; bu şekilde malign vakaların hepsinde doğruluk ve subtiplendirme oranları % 100 olmaktadır.

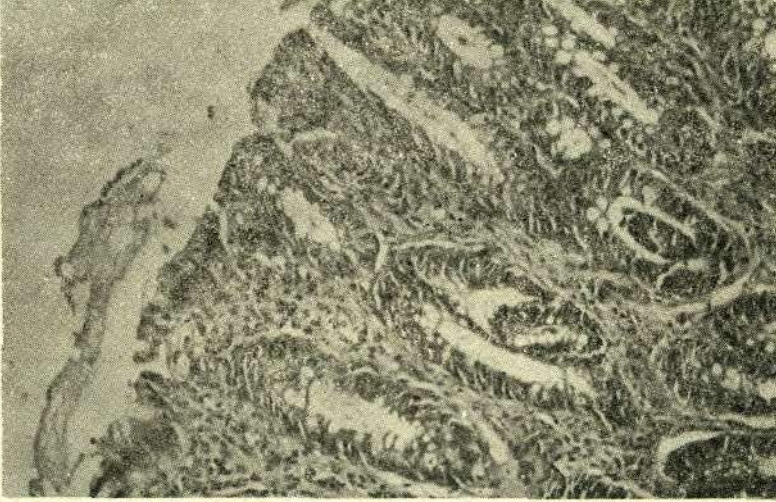
Tubulovillöz adenom 60 yaşında bir kadın hastada izlenmiş, soliter ülser ise 16 ve 48 yaşlarında bir kadın ve bir erkek hastada görülmüştür. Kolitis ülseroza 36 ve 82 yaşlarında bir kadın ve bir erkekte gözlenmiştir. Adenokarsinom vakalarının 15'i erkek, 8'i kadın olup yaşları 32 ile 90 arasında değişmektedir. Nonspesifik iltihabi olayların 14'ü erkek, 7'si kadın hastada izlenmiş ve yaşlarının 19 ila 76 arasında değiştiği görülmüştür.

Lezyonların Sitolojik Özellikleri

Kalın barsak tek sıralı yüksek silindirik bir epitelle örtülü olup arada dağınık goblet hücreleri bulunmaktadır; yüksek silindirik epitel çizgili, kütiküler bir kenar gösterir. Bu basit epitel örtüsü nedeniyle kolonun sitolojik tablosu oldukça uniformdur. Normal mukoza epiteli büyük, yuvarlak-oval nükleuslu, büyük, şişkin silindirik hücrelerden ibaret olup yaymalarda tek hücre tabakalık kümeler şeklinde izlene-

bilir, bunlarda fırça kenar bulunabilir. Goblet hücreleri zor görülür, zira bunlar yayma hazırlanırken kolayca parçalanır. Sağlıklı normal bir kolon mukozasında az miktarda hücre görülebilir.

Soliter rektum ülserinde histolojik olarak en belirleyici özellik lamina propriada yüzey dik olarak uzanan ve bezleri sıkıştıran bağ dokusu gelişiminin varlığıdır (Resim 1). Yanısıra dağınık iltihabi hü-



Resim 1. Soliter rektal ülserde, lamina propriada yüzeye dik olarak izlenen bağ dokusu gelişimi saptanmaktadır (Hematoksilen-eozin, 100x)

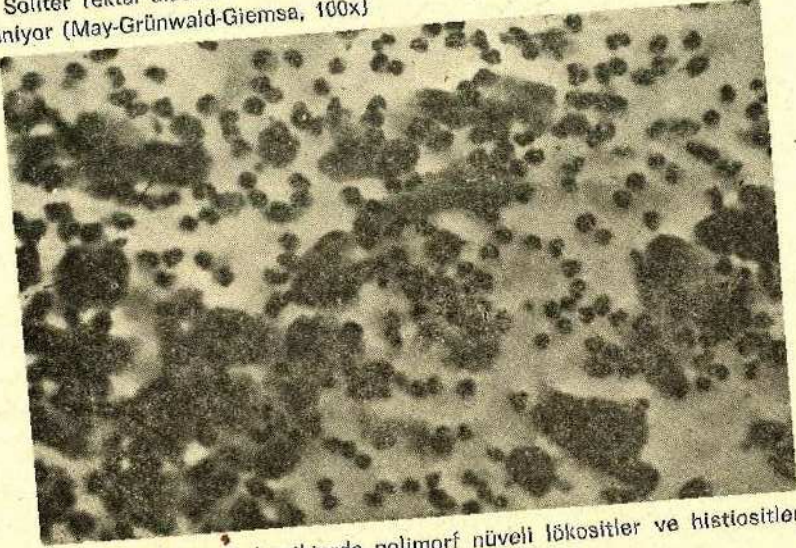
re infiltrasyonu ile bez sayısında kısmi bir azalma saptanabilir. Sitolojik olarak bu vakalarda epitel hücrelerinin az bulunmalarına karşın zeminde asellüler ve metakromazik boyanan bir aramada içinde serpinti halinde iltihap hücreleri görülebilir (Resim 2).

Ülseratif kolitide ciddi mukozal iltihap hücreleri hakimdir (Resim 3). Nötrofil lökosit kitleleri yanısıra bazen bol eozinofil lökosit kitleleri bulunur, bunların mevcudiyetiyle hastalığın aktif fazda olduğu anlaşılır. Hastalık kronikleşirken plazma hücreleri gözlenir, ayrıca nükleer artıklar içeren makrofajlar ile köpüksü sitoplazmalı hücreler bulunur. Ayrıca izlenen epitel hücreleri arasında daha büyük nükleuslu ve nükleolleri belirgin olabilen hücreler dikkati çekmiştir (Resim 4).

Nonspesifik kolitislere birçok hücre izlenir, yüzey epiteli büyük kitleler oluşturur. Nükleusları birkaç tabaka halinde dizelenmiş hücre kümeleri epitel proliferasyonunun göstergesi kabul edilebilir (Resim 5). Bu görünüme ek olarak daha az diferansiye hücreleri temsil



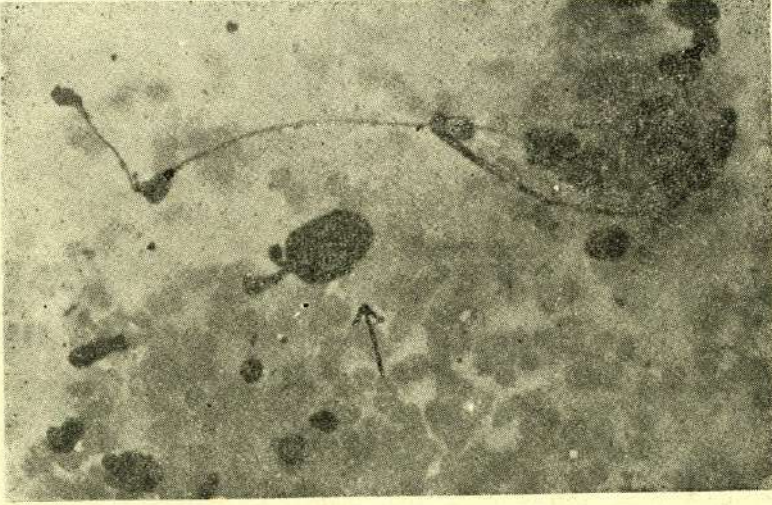
Resim 2. Soliter rektal ülserde metakromazik aramada içinde dağınık olarak iltihap hücreleri izleniyor (May-Grünwald-Giemsa, 100x)



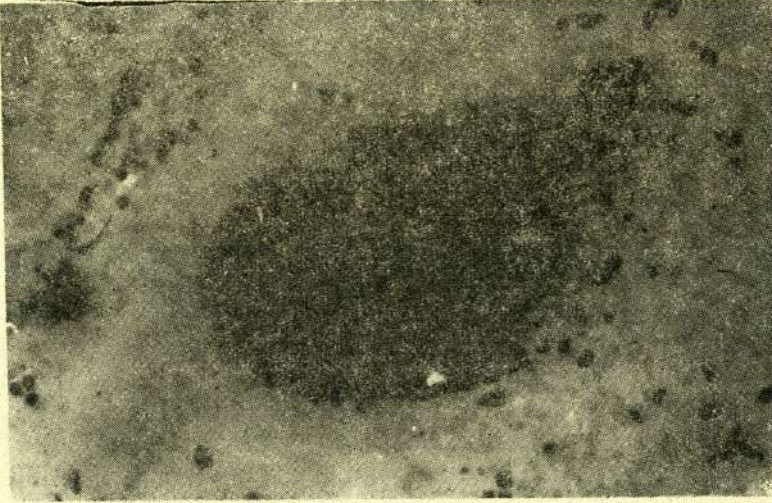
Resim 3. Ülseratif kolitte bol miktarda polimorf nüveli lökositler ve histiositler sitolojik tabloya egemen durumda (May-Grünwald-Giemsa, 100 100x)

ettiği düşünülen kübik hücreler ile ince filamentöz sitoplazmik yapılar gözlenir. Basit kataral kolit vakalarında iltihap hücrelerinin sayısı, epitel hücrelerinden azdır.

Kalın barsak poliplerinin belirgin bir sitolojik tablosu bulunmamaktadır, ancak iyi korunmuş, bol miktarda kolumnar hücre küme-

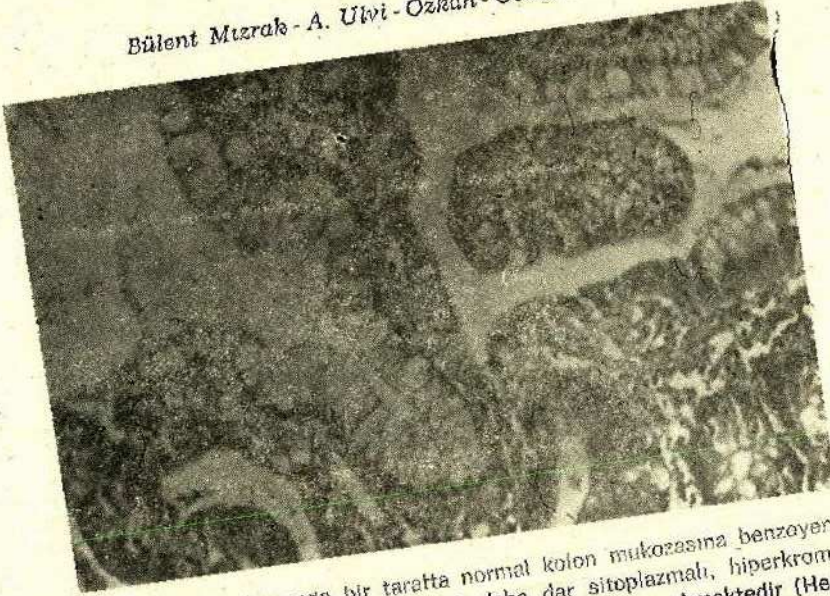


Resim 4. Ülseratif kolitte aktif hücre (okla işaretli). Nükleus büyük ve hiperkromatik olarak izleniyor (May-grünwald-Giemsa, 250x)



Resim 5. Nonspesifik kolitte çok tabakalı büyük bir küme halinde izlenen epitel hücre grubu görülmektedir (May-Grünwald-Giemsa, 100x)

lerinin belirgin iltihap eşliğinde olmaksızın izlenmeleri polip şüphesini uyandırmalıdır. Bizim tubulovillöz adenom (polip) vakamızda histolojik görünümle uyumlu olarak (Resim 6) bol hücre yanısıra bazı çıplak nükleuslar ile nisbeten küçük kümeler halinde, yuvarlak, hiperkromatik nükleuslu displastik hücreler bulunmaktadır (Resim 7).



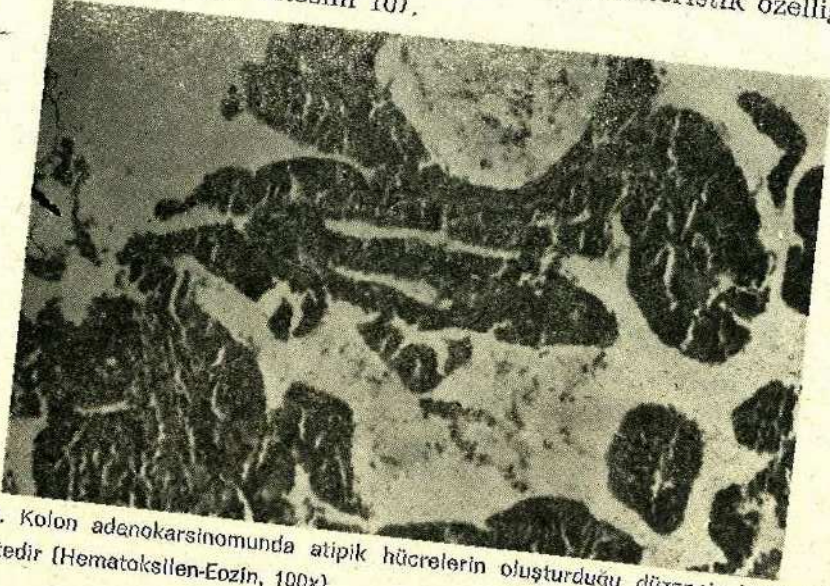
Resim 6. Tubulovillöz adenomda bir taratta normal kolon mukozasına benzeyen geniş ve şeffaf sitoplazmalı hücreler ile fokal olarak daha dar sitoplazmalı, hiperkromatik nukleuslu hücrelerin oluşturduğu displazik epitelin farklılığı dikkati çekmektedir (Hematoksilen-Eozin, 100x)

Kolon adenokarsinomlarının sitolojik özelliklerine gelince tanının oldukça kolay konulabileceği söylenebilir. Çünkü normal mukoza ve iltihaptaki nisbeten üniform görünüme zıt bir görünüm vardır. Malign hücreler kural olarak daha büyüktür ve malignitenin karakter-



Resim 7. Tubulovillöz adenomda büyük, çiplak, displastik hücrelerin bulunduğu görülmektedir (May-Grünwald-Giemsa, 630x)

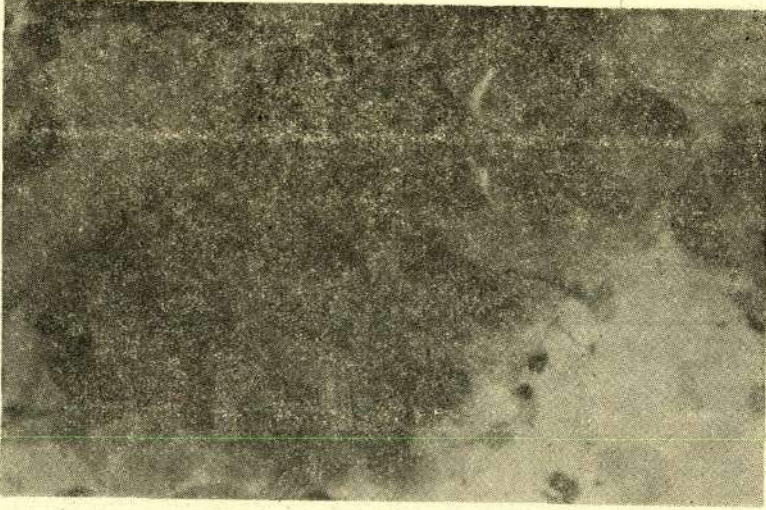
istik değişikliklerini gösterirler (Resim 8). Düzensiz, kalabalık kümeler halinde izlenen tümör hücrelerinde polarite kaybı vardır, sitoplazma genellikle çabuk parçalanır, hücreler arası sınırlar belirsizdir (Resim 9). Kolon adenokarsinomlarının en karakteristik özelliği nukleusların uzamasıdır (Resim 10).



Resim 8. Kolon adenokarsinomunda atipik hücrelerin oluşturduğu düzensiz bez yapıları izlenmektedir (Hematoksilen-Eozin, 100x)



Resim 9. Kolon adenokarsinomunda sitoplazma sınırları seçilemeyen atipik hücrelerin oluşturduğu düzensiz kümeler izlenmektedir (May-Grünwald-Giemsa, 400x)



Resim 10. Kolon adenokarsinomunda karakteristik olduğu kabul edilen uzamış nukleuslara sahip kanser hücre kümeleri (May-Grünwald-Giemsa, 400)

TARTIŞMA

Endüstrileşmiş batı toplumlarında baştagelen ölüm sebeplerinden birisi olan kolon karsinomunda genel tarama yöntemleri olarak dijital rektal muayene, gaitada okkült kan aranması ve rijid proktosigmoidoskopi kullanılır. Spesifik olan doğrulayıcı tanısal işlemler ise baryum lavmanı ile radyolojik inceleme, fiberoptik kolonoskopi, polipektomi, biyopsi ve sitolojik incelemedir. Radikal cerrahi işlemlere başlanmadan önce lezyonun morfolojik olarak doğrulanması zorunludur.

Sitolojik incelemede kolon lavman yıkantısıyla elde edilecek yaymaların hem zor hazırlanmaları, hem de sonuca götürecek spesifiteye sahip olmamaları öteden beri bilinmektedir (2,3,8). Ancak anüse yakın lezyonlarda basit dijital incelemeyle elde edilecek yaymaların, daha yukarda yerleşmiş lezyonlarda fiberoptik aletlerle alınacak biyopsilerden yapılan imprintler yanısıra fırçalama tekniğiyle hazırlanacak yaymaların büyük oranda tanısal doğruluğa sahip oldukları görülmektedir (1,4,7,8).

Kolonun malignite dışı lezyonlarında sitolojik inceleme bazen kesin tanıya götürücü olabilmektedir (2,3,4,5). Nonspesifik koliti, ülseratif kolitten ayırmada ilkinde iltihap hücrelerinin daha az sayıda olmaları ve ikincide görülebilen aktif hücrelerin bulunmaması yardımcı olabilir. Burada vurgulanması gereken bir nokta ülseratif kolitte

görülebilen (ve bizim vakalarımızda da saptadığımız) karsinomla ayırımı gerektiren bazı hücresel elemanlardır (2,3,6) : İki çeşit hücre tanımlanmıştır; «bland» ve aktif hücreler. İlkin hücreler normalden büyük olup soluk, büyük, şeffaf nukleusları vardır ve herhangi bir tanınasal güçlük arzmezler. Aktif hücreler ise gene normalden büyük olup nukleuslarında büyük ve düzensiz nukleoller bulunabilir; eğer bunların hücre boyutlarında da değişiklikler varsa malign hücrelerden ayırımı güç olabilir. Aynı tanınasal ikilem doku kesitlerinde de söz konusu olabilir. Bir hataya düşmemek için bütün preparatların gözden geçirilerek genel yapının içinde değerlendirmesi, bir kaç hücrenin öneminin abartılmaması gerekir. Bu arada hatırlanması gereken nokta ülseratif kolitte malign transformasyonun meydana gelmiş olma ihtimalidir. Gene benzer şekilde ve bizim tubulovillöz adenom vakamızda da görüldüğü gibi displazik ve karsinomatöz alanlar yüzeyel olarak kolon adenomlarında ortaya çıkabilir. Bilindiği gibi eğer gelişim muskularis mukozayı geçmezse radikal cerrahi girişim yapılmaz; bunun ise tek başına sitolojik inceleme ile değerlendirilmesi mümkün olmadığından histolojik inceleme zorunlu olmaktadır.

Ayrıca ülseratif kolitte epitelyal kökenli mültinükleer dev hücrelerinin bulunabileceği rapor edilmiştir (2). Ancak biz vakalarımızda bu görünümü saptamadık. Muhtemelen dev hücreleri rejeneratif olaylarda ortaya çıkmaktadır. Gene benign bir lezyon olan soliter rektum ülserini sitolojik olarak kesinkes belirleyici özellikler bulunmasına karşın zeminde izlenen asellüler ve metakromazik aramadde ayırıcı tanıda bu antitenin de akla getirilmesini gerektirmektedir. Bu aramaddenin bağ dokusu elemanlarının dejenerasyonu sonucu ortaya çıkmış olması muhtemeldir.

Kolon lezyonlarında bilhassa malign değişikliklerin çok daha kolay bir şekilde sitolojik olarak tanınabilmesi, sitolojik preparatların hücre detayını net olarak vermesi ile fırçalama tekniği uygulandığında çok daha geniş alanlardan hücre örneklerinin elde edilebilmesi gibi özellikler sitolojik incelemenin daha yaygın bir şekilde kullanılmasını gerektirecek özelliklerdir.

ÖZET

Batı ülkelerinde baştagelen ölüm nedenlerinden birisi olan kolon karsinomunun erken tanısını koymak için yardımcı olabilecek yöntemlerden birisi fiberoptik aletlerle alınacak biyopsilerden yapılacak imprint preparatlarıdır. Sitolojik olarak karsinomlar çok kolaylıkla

tanınabilmekte olup fırçalama tekniği ile birleştirildiğinde daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Bu araştırmada A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına 17 aylık bir sürede gelen 49 kalın barsak biyopsisi ile bunlardan hazırlanan imprint preparatlarının özellikleri incelenmiştir. 23 vakada malign tanısı verilmiş, kalanlarında ise ülseratif kolit, soliter rektum ülseri, tubulovillöz adenom ve nonspesifik kolit tanıları konulmuştur.

SUMMARY

The cytologic features of colon carcinomas

Carcinoma of the colon is one of the major causes of death in western countries. The imprint materials which were prepared from biopsy materials obtained using the flexible fiberoptic colonoscopes have been utilized to diagnose early the colorectal carcinoma. Carcinomas are easily identified in cytologic preparations, and if this method is combined with the brushing technique, better results are obtained. In this research the microscopic features of 49 colon biopsies and their imprint preparations, which were observed during a 17 months duration, are evaluated. 23 cases are diagnosed as malignant; the rest of the cases are colitis ulcerosa, solitary rectal ulcer, tubulovillous adenoma and nonspecific colitis.

LİTERATÜR

1. R.B. Fath, S.J. Winawer : Early diagnosis of colorectal cancer, *Ann Rev Med*, 34 : 501-517, 1983.
2. N. Henni ng, S. Witte : Die gastroenterologische Cytomorphologie und ihre diagnostische Bedeutung, S : 12-14, In *Atlas der gastroenterologischen Cytodiagnostik*, Georg Thieme Verlag, 1957.
3. L.G. Koss : Diagnostic cytology and its histopathologic bases, S : 858-863, Third edition, JB Lippincott, 1979.
4. J.J. Linehan, D.H. Melcher, C.J. Strachan : Rapid outpatient detection of rectal cancer by gloved digital scrape cytology, *Acta Cytol*, 27 : 146-151, 1983.
5. G. Papanicolau : *Atlas of exfoliative cytology*, s : 50-51, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1954.
6. H.F. Raskin, S. Pleticka : The cytologic diagnosis of cancer of the colon, *Acta Cytol*, 8 : 181-140, 1964.
7. A.J. Webb : Cytologic diagnosis of anorectal and rectosigmoid lesions by a simple smear technique, *Acta Cytol*, 23 : 524, 1979.
8. S.J. Winawer, S.D. Leidner, S.I. Hajdu, P. Sherlock : Colonoscopic biopsy and cytology in the diagnosis of colon cancer, *Cancer*, 42 : 2849-2853, 1978.