

Kolorektal Karsinomlardaki Histopatolojik Özellikler

The Histopathological Features of Colorectal Carcinomas

Yelda DERE¹, Özcan DERE², Sümeyye EKMEKÇİ³, Serkan Yaşar ÇELİK¹,
Özgür İlhan ÇELİK¹, Okay NAZLI²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Muğla

³Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İzmir

Öz

Kolorektal karsinomlar dünyada deri, akciğer ve meme kanserlerinden sonra en sık görülen ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer alan kanserlerdendir. Kolorektal karsinomlarda cerrahi tedavi sonrası uzun dönem prognozu etkileyebilecek ve benzer evredeki hastaların farklı klinik gidişlerini açıklayabilecek birçok farklı histopatolojik özellik araştırılmaktadır. Bu tip tümörlerle ilgili histopatolojik profilin net olarak ortaya konması hasta bazlı prognostik öngörüler sağlayabilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle bölümümüzde tanı almış kolorektal karsinomların histopatolojik özelliklerini ortaya koymayı amaçladık. 2013-2017 yılları arasında kolorektal adenokarsinom tanısı almış 55 olgu patoloji sisteminden taranarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kanserler arasında müsinöz karsinom, nöroendokrin diferansiyasyonlu tümörler gibi özel tip içeren tümörler homojen bir grup oluşturma açısından çalışma dışı bırakılmıştır. Olguların demografik ve patolojik özellikleri patoloji bilgisayar sisteminden elde edilmiştir. Histopatolojik özelliklerin genel sağkalım ile ilişkileri SPSS v20.0 analiz programı ile incelenmiştir. Tümör invazyonunun derinliği, bölgesel lenf nodlarının durumu, venöz ve lenfatik invazyon, tümör derecesi, perinöral invazyon durumu gibi kötü prognoz ile ilişkili olabileceği düşünülen ana histopatolojik özelliklerin sağkalım ile ilişkisine bakıldığında perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastazın prognozu etkilediği saptanmıştır. Kolorektal karsinomlarda önemli histopatolojik özelliklerin ortaya konmasının benzer evredeki hastaların prognozlarını öngörmeye yardımcı olacağı ve hasta bazlı yeni tedaviler geliştirilmesinde önemli rollere sahip olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Histopatoloji, Kolorektal Kanser, Prognoz

Abstract

Colorectal carcinomas are one of the most common cancers after skin cancers and one of the most common causes of cancer related deaths worldwide. Various histopathological features, which may affect long-term prognosis after surgery, have been researched to explain the different clinical courses of patients at the same stage in colorectal carcinomas. Putting forth the histopathological profile of this type of tumors may affect patient-based foresights. We aimed to define the histopathological features of colorectal carcinomas diagnosed in our center. A total of 55 patients diagnosed as colorectal carcinoma between January 2013 and January 2017 is included in this study. Tumors showing special types which are presented by different clinical course such as mucinous carcinomas, tumors with neuroendocrine differentiation are excluded in order to make homogenous groups. The demographic and pathological features were obtained from pathology records. Statistical analysis was done by SPSS v20.0. When the relation between the major histopathological features, which are thought to be associated with poor prognosis such as pathological stage (Pt), involvement of the regional lymph nodes, lymphovascular and perineural invasion, tumor grade and distant metastasis, was examined, it was found out that the relation was significantly associated with prognosis. We think that putting forth the characteristic histopathological features may help predicting the prognosis of the patients at the same stage and may enlighten the way of developing new patient-based treatment modalities.

Keywords: Colorectal Carcinoma, Histopathology, Prognosis

Başvuru Tarihi / Received: 25.04.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 26.04.2018

Giriş

Kolorektal karsinomlar en sık görülen kanser tiplerinden olup genetik değişiklikler yanı sıra beslenme gibi birçok farklı etkene bağlı da ortaya çıkabilmektedir (1). Kolorektal karsinomların en sık histolojik tipi adenokarsinom şeklinde karşımıza çıkmakta ve ilk tedavi seçeneğini cerrahi prosedürler oluşturmaktadır. Kolonun içindeki yerleşim yerleri açısından ise farklı semptomlara neden olmakta ve yine bu sebeplerle farklı cerrahi yöntemlerle tedavi edilmektedir (2).

Kolorektal karsinomlar genel olarak TNM evrelendirme sistemleri kullanılarak evrelendirilirler (3,4). Hastalığın evresi klinik gidişatı ve ek tedavileri belirleyen en önemli özelliktir. Yalnızca kolonda oluşturduğu invazyon derinliği değil eşlik edebilen lenf nodu veya uzak metastazların olup

olmaması hastaların prognozunun en birincil göstergelerindedir (3,4).

Kolorektal karsinomlarda patolojik olarak bazı özelliklerin prognostik yansımaları olduğu bilinmekte olduğundan raporlarda bu parametrelerin varlığı hastalığın klinik davranışı açısından fikir yürütme imkânı sunmaktadır. Lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, nekroz varlığı ve tümörün diferansiyasyon derecesi yalnızca histopatolojik olarak belirlenebilen ve prognoza etkili olabilecek parametreler arasında yer almaktadır(5). Son yıllarda tümörün en distal alanında izlenen küçük tümöral hücre grupları veya tek hücre şeklindeki uzanımlar tümör tomurcuklanması şeklinde ifade edilmekte ve birçok yayında prognostik bir belirleyici olabileceği yönünden araştırılmaktadır (2).

Bu nedenlerle biz bu çalışmada kendi bölgemizde tanı almış ve cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilmiş kolorektal karsinom olgularının genel sağkalımlarını ve buna etki etme olasılığı bulunan histopatolojik özelliklerini ortaya koymayı amaçladık.

Adres / Correspondence: Yelda DERE

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,
Muğla

e-posta / e-mail : yeldadere@mu.edu.tr

Gereç ve Yöntem

Ocak 2013- Mart 2017 tarihleri arasında hastanemizde kolorektal karsinom nedeniyle opere edilmiş toplam 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Klasik adenokarsinom morfoloji dışında özellikler gösteren nöroendokrin karsinomlar ve müsinöz karsinomlar yanı sıra neoadjuvan tedavi uygulanmış hastalar histopatolojik özelliklerin tedaviden etkilenmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Olgulara ait demografik özellikler ve histopatolojik veriler patoloji raporlarından, sağ kalım durumları ise hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi. Patoloji raporlarındaki veriler aracılığı ile hastaların yaşı, cinsiyeti, tümörün çapı, yerleşim yeri, uygulanan operasyonun tipi yanı sıra tümöre ait histopatolojik özelliklerden diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler veya perinöral invazyon varlığı, tümör tomurcuklanmasının veya nekrozun eşlik edip etmediği, lenf nodlarının durumu ve uzak metastaz olup olmadığı not edildi.

Tüm özellikler ile önce dağılım ve frekans analizleri alındı ve sağkalım durumu ile ilişkisinin incelenmesi için Pearson ki-kare testleri kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS v20.0 programı kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 55 hastanın 35'i erkek (%63.6), 20'si kadın (%36.4) olup yaş ortalaması 69.33 olarak bulunmuştur. Tümör boyutları 2-16 cm arasında değişmekte olup, ortalama çapı 5.57 cm'dir. Tümörler lokalizasyonuna göre en sık rektum (%32.7, n=18), ikinci sıklıkla sigmoid (%25.5, n=14) yerleşimli olup, bu bölgeleri sırasıyla sol kolon (%23.6, n=13), sağ kolon (%14.5, n=8) ve transvers kolon (%3.6, n=2) izlemektedir.

Tümörlerin 30'u iyi diferansiye (%54.5), 20'si orta derece diferansiye (%36.4), 5'i kötü diferansiye (%9.1) morfoloji göstermektedir. Evrelerine göre tümörlerin 8'i T2 (%14.5), 24'ü T3 (%43.6), 23'ü ise T4 (%41.8) olarak ayrılmıştır (Tablo 1).

Lenfovasküler invazyon 20 hastada (%36.4), perinöral invazyon 15 hastada (%27.3), cerrahi sınır pozitifliği ve nekroz ise 4'er hastada (%7.3) izlenmiştir. Tümör tomurcuklanması 26 hastada (%47.3) ve peritümöral lenfositik yanıt ise 30 hastada (%54.5) saptanmıştır. Hastaların 25'inde (%45.5) lenf nodu metastazı ve 3'ünde (%5.5) uzak metastaz izlenmiştir (Tablo 2). Uzak metastaz izlenen hastaların tamamı karaciğer metastazı göstermektedir.

Hastaların ortalama takip süresi 21.85 ay olup, hastaların 6'sı (%10.9) ex olmuş, 49'u (%89.1) hastaliksiz sağ olarak bulunmuştur. İstatistiksel analiz sonucunda ise histolojik özellikler arasında perinöral invazyon, bölgesel lenf nodlarının

tutulumu ve uzak metastaz varlığının prognozla anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0.002;0.004; 0.000). Aynı zamanda lenfovasküler invazyon ve bölgesel lenf nodu tutulumunun uzak metastaz ile anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.01 ve 0.04).

Tablo 1. Olguların genel dağılımı

Cinsiyet	(n/%)
Erkek	35 (%63.6)
Kadın	20(%36.4)
Diferansiyasyon derecesi	
İyi diferansiye	30 (%54.5)
Orta diferansiye	20 (%36.4)
Kötü diferansiye	5 (%9.1)
Patolojik evre (pT)	
T1	0 (%0)
T2	8 (%14.5)
T3	24 (%43.6)
T4	23 (%41.8)
Lokalizasyon	
Sağ kolon	8 (%14.5)
Transvers kolon	2 (%3.6)
Sol kolon	13 (%23.6)
Sigmoid	14 (%25.5)
Rektum	18 (%32.7)

Tablo 2. Histolojik özelliklerin dağılımı

Histolojik özellik	Var (n/%)	Yok (n/%)
Lenfovasküler invazyon	20 (%36.4)	35 (%63.6)
Perinöral invazyon	15 (%27.3)	40 (%72.7)
Cerrahi sınır pozitifliği	4 (%7.3)	51 (%92.7)
Bölgesel lenf nodu tutulumu	25 (%45.5)	30 (%54.5)
Tümör tomurcuklanması	26 (%47.3)	29 (%52.7)
Nekroz	4 (%7.3)	51 (%92.7)
Uzak metastaz	3 (%10.9)	52 (%89.1)

Tartışma

Kolorektal kanserler tüm dünyada yaygın görülen kanserler arasında yer almaktadır. Halen kansere bağlı ölümlerde kadınlarda 3., erkeklerde ise 2. sırada yer almaktadır (1). Genetik faktörler yanı sıra birçok çevresel faktör ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Kolorektal kanserlerin temel tedavisi cerrahi olmakla birlikte hastalığın evresine göre farklı sistemik tedaviler eklenebilmektedir (3,4).

Kolorektal karsinomların histolojik profilleri genel olarak adenokarsinom morfoloji sergilemekle birlikte, her tümöre ait farklı histopatolojik özelliklerin varlığı da dikkate değer niteliktedir. Bu farklı histopatolojik özelliklerin aynı evredeki hastaların farklı klinik gidişlerine etkisinin olabileceği düşünülmektedir (5). Bu özellikler arasında tümörün diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler veya perinöral invazyon, nekroz, cerrahi sınırların ve lenf nodlarının durumu ile son yıllarda popüler olan tümör tomurcuklanması sayılabilir.

Bu farklı histopatolojik özelliklerin kolorektal karsinomlardaki yeri birçok farklı yazıda gösterilmektedir. Biz de kendi bölgemiz vakalarında

bu histopatolojik özelliklerin kolorektal karsinomlardaki dağılımlarını incelemek istedik.

Kolorektal kanserler sıklıkla 50 yaş üzerinde görülmeyle birlikte 1992 ile 2012 yılları arasında 50 yaş altındaki olguların sayısında da yıl başına %2.1 artış izlenmektedir (6). Kolorektal kanserlerin 40 yaş altında çok nadir olduğunu bildiren Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ile uyumlu olarak bizim olgularımızın yaş ortalaması 69.33 olarak bulunmuştur (1). Cinsiyet dağılımında ise DSÖ %20 oranında daha fazla erkek cinsiyet baskınlığından bahsetmektedir (1,7). Olgularımızın %63.6'sının erkek olması literatürdeki bilgiler ile uyumlu bulunmuştur (1,7). Ancak cinsiyet ve yaşın 60 yaş altı ve üstü olmasının prognoz ile herhangi bir anlamlı ilişkisi gösterilememiştir ($p>0.05$).

Kolorektal kanserlerin sıklıkla sol taraf (sol kolon, rektum ve sigmoid) yerleşimli olarak görüldüğü literatürde farklı çalışmalar ve DSÖ tarafından ayrıca da tarafından bildirilmiştir (1,2). Bizim çalışmamızda olgularımızın tümör lokalizasyonlarının dağılımı literatürle uyumlu olarak saptanmıştır (Tablo 1). Tümör lokalizasyonunun prognostik durumu ile ilişkili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Herhangi bir prognostik önemi olmadığını savunan çalışmalar olduğu gibi sol taraf yerleşimli tümörlerin dereceden bağımsız olarak daha ölümcül seyrettiğini savunan çalışmalar da mevcuttur (8,9).

Diferansiyasyon derecesine göre dağılım %54.5'i iyi, %36.4'ü orta, %9.1'i kötü diferansiyasyon şeklinde olup prognozla anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Rektum bölgesi yerleşimli tümörlerde orta derece diferansiyasyon baskınlığı mevcut olabilir de bizim çalışmamızda bölgesel ayırım yapılmadığı için bu farklılık ortaya çıkmış olabilir. Histolojik derece tümörün diferansiyasyon derecesini gösteren ve evreden bağımsız bir prognostik faktör olmakla birlikte subjektif, gözlemciler arası düşük uyuma sahip bir sistemle belirlenmesi nedeniyle çelişkili sonuçlara neden olabilmektedir (5,10-12).

Histopatolojik bulgulardan en çok bilinenler arasında yer alan perinöral invazyonun prognozla ilişkisine bakıldığında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.02$) Literatürde de çok değişkenli analizlerde kötü prognozla ilişki gösterdiği bildirilmiştir (13).

Lenfovasküler invazyon ise tümörün metastatik potansiyeli ile ilişkili olarak yorumlanabilecek bir parametre olup uzak metastazla ilişkisi anlamlı olarak bulunmuştur ($p=0.01$) Bu sonuç College of American Pathologists tarafından yayınlanmış ve hem venöz hem de lenfatik invazyonun kötü prognostik faktörler olduğunun ortaya konmuş olduğu konsensus raporu ile de desteklenmektedir (14).

Yeni popüler olan histopatolojik özelliklerden tümör tomurcuklanması tümörün en distal invaziv alanında bulunan ve 5'ten az sayıdaki tümör hücre topluluklarını tanımlamakta olup odaksal

dediferansiyasyon olarak da isimlendirilmektedir (12,15). Tümör tomurcuklanmasının metastatik potansiyel ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak mevcut 2010 TNM evrelendirilmesinde ve 2017 revizyonunda mutlak bir anlamlı prognostik faktör olarak yer almamaktadır (3,4,12). Olgularımızın %47.3'ünde izlenen tümör tomurcuklanmasının prognoz ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır.

Cerrahi sınırların durumu iki şekilde (çevresel ve transvers) ele alınmakla birlikte rezeksiyonun tam olma durumu çevresel cerrahi sınırın salımlığı ile örtüştürülmektedir (12). Lokal nüks ve ölüm tümörün cerrahi sınıra uzaklığı 1 mm veya altında ise daha yüksek olarak bildirilmiştir (16). Cerrahi sınır pozitifliği bizim çalışmamızda %7.3 olarak bulunmuştur.

Bölgesel lenf nodu pozitifliği cerrahi tedavi devamındaki en önemli prognostik göstergelerdendir. Nodal tutulum, uzak metastazın önlenmesi açısından da adjuvan kemoterapi endikasyonu oluşturan bir durumdur (3). Hastalarımızda lenf nodu tutulum oranı %45.5 olup uzak metastaz ve prognoz ile anlamlı ilişki göstermiştir (sırasıyla $p=0.05$, $p=0.04$).

Tümör nekrozu varlığı, iki katına çıkma hızı yüksek olan, agresif gidişli tümörlerde daha sık karşılaşılan bir özelliktir. Olgularımızın %7.3'ünde tümör nekrozu saptanmış olup prognozla anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamızda kolorektal karsinomlardaki bölgesel lenf nodlarının tutulumu, lenfovasküler ve perinöral invazyonun prognoz ile anlamlı ilişki gösteren histopatolojik faktörlerden olduğu sonucuna varılmıştır. Henüz yeni tanımlanan tümör tomurcuklanmasının prognoz ile ilişkisi gösterilemedi.

Sonuç olarak, kolorektal karsinomlardaki histopatolojik özelliklerden bazıları prognoz üzerine belirgin etki göstermektedir. Bu tip faktörlerin aynı evredeki hastalarda tedavi yanıtındaki farklılığa muhtemel etkisi hasta bazlı değerlendirmeler yapılırken bu tip faktörlerin mutlaka göz önünde tutulması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Etik Kurul Onayı: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu 41/18 yazısı ile izin alınmıştır.

Kaynaklar

1. WHO Globocan database. <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>
2. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF ve ark. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(2):216-24.
3. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, ve ark. (Eds) (Eds), Springer, New York 2010. p.143.
4. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, ve ark. Colon and Rectum. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.251.

5. Blenkinsopp WK, Stewart-Brown S, Blesovsky L ve ark. Histopathology reporting in large bowel cancer. *J Clin Pathol.* 1981;34(5):509-13.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.
7. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, Ilyas M, Morreau H, Nakamura SI et al. Carcinoma of the colon and rectum in WHO classification of tumours of the digestive system 4th ed, 2010 pp:134-46.
8. Karim S, Brennan K, Nanji S ve ark. Association Between Prognosis and Tumor Laterality in Early-Stage Colon Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1386-92.
9. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K ve ark. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(2):211-219.
10. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN ve ark. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer.* 1994;73(8):2076-82.
11. Scott NA, Wieand HS, Moertel CG ve ark. Colorectal cancer. Dukes' stage, tumor site, preoperative plasma CEA level, and patient prognosis related to tumor DNA ploidy pattern. *Arch Surg.* 1987;122(12):1375-9.
12. Goldstein NS, Hart J. Histologic features associated with lymph node metastasis in stage T1 and superficial T2 rectal adenocarcinomas in abdominoperineal resection specimens. Identifying a subset of patients for whom treatment with adjuvant therapy or completion abdominoperineal resection should be considered after local excision. *Am J Clin Pathol.* 1999;111(1):51-8.
13. Quah HM, Chou JF, Gonen M ve ark. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(5):503-7.
14. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ ve ark. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):979-94.
15. Hase K, Shatney C, Johnson D ve ark. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(7):627-35.
16. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26(2):303-12.