

Kolorektal Karsinomlarda Çevre Mukoza Değişiklikleri: 58 Vakalık Bir Çalışma

MUCOSAL CHANGES ADJACENT TO COLORECTAL CARCINOMAS: A STUDY OF 58 CASES

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

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Kolon mukozasında goblet hücrelerinde sayıca artış ve şişkin görünüm, kript yüksekliğinin 0.5 mm'nin üzerinde olması ve normal kolon mukozasının predominant müsin tipi olan sülfomüsünin yerini sialomüsine bırakması halinde bu mukozal örnek "Transizyonei mukoza" (TM) olarak kabul edilir. Adenokarsinom nedeniyle yapılan kolektomilerde karsinom komşuluğunda TM'ya rastlandığı bilinmektedir. Bu çalışmada da primer kolorektal adenokarsinom nedeniyle öpere edilen 58 olgunun High-iron diamine/Aldan blue (HİD/AB) pH 2.5 ile yapılan incelemesinde, olguların % 78'inde tümör komşuluğunda, % 15'inde de tümörden uzak mukoza alanlarında TM varlığı tesbit edilmiştir. Ayrıca bir tübülo-villöz adenom komşuluğunda da TM izlenmiştir. Kontrol için kullanılan beş otopsi olgusuna ait çeşitli kolon mukoza örneklerinde ve bir malign melanoma olgusunda TM özelliği saptanmıştır. Bu bulgularla TM kanser gelişimini sağlayan stimulusların, kolon mukozasında oluşturduğu, prekanseröz bir odak olarak yorumlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Transizyonei mukoza, Kolorektal adenokarsinoma

T Klin Gastroenterohepatol 1993, 4:109-112

Transizyonei mukoza (TM-geçiş mukozası) terimi ilk kez 1969 yılında, Filipe tarafından kullanılmış ve kolonik adenokarsinomları çevreleyen, morfolojik atipi göstermeden müsin sekresyonunda değişiklikler içeren mukoza olarak tanımlanmıştır (1). TM Hematoksilen-Eosin (H-E) boyasında kriptlerde uzama, dallanma, goblet hücrelerinde sayıca artış, distansiyon ve müsin boyasında sialomüsün hakimiyeti ile karakterlidir (1-3).

Geliş Tarihi: 7.7.1992

Kabul Tarihi: 2.2.1993

Yazışma Adresi: Dr.Esra ERDEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji ABD
ANKARA

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4

SUMMARY

Transitional mucosa around colonic carcinoma is a mucosa which has two main features, elongation and branching of the mucosal crypts with dilatation of goblet cells and an alteration in the ratio of sulphomucins to sialomucins as assessed by the High-iron diamine/Alcian blue pH 2.5 technique. In this series, we examined 58 colectomy specimens performed for colonic adenocarcinomas and found the presence of transitional mucosa neighbouring tumors in %72 of the cases. In %15 of the cases transitional mucosa was also present in surgical resection margins. In addition to colonic adenocarcinomas, transitional mucosa was observed adjacent to a tubulovillous adenoma. We did not encounter transitional mucosa in our five control cases and in the background mucosa of a patient with colonic malignant melanoma. Our data suggest that transitional mucosa may represent a precursor focus which develops by exposure to carcinogenic stimuli.

Key Words: Transitional mucosa, Colorectal adenocarcinoma

Turk J Gastroenterohepatol 1993,4:109-112

Tanımlanmasını takiben bir çok araştırmaya konu olmasına rağmen manası ve önemi halen tartışmalıdır. TM'nın prekanseröz bir patoloji olduğu (4-8) veya rejenerasyon, iskemi, prolapsus gibi olaylara bağlı, sekonder bir değişim olduğu (9-14) şeklinde iki farklı görüş ileri sürülmektedir.

Bu çalışmada; geniş bir kolon kanseri serisinde, kontrol kolonlarda ve diğer bir kısım kolon lezyonlarında TM araştırılarak bunların morfolojik ve müsinine yönelik histokimyasal özellikleri incelenmiş, TM'nın lezyonlarla ilişkisi ile muhtemel patogenezi tartışılmıştır.

MATERYEL VE METOD

Ağustos 1989, Kasım 1990 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patolojik Anabilim Dalı

109

laboratuvarına gelen 60 kolektomi materyali incelenmiştir. Materyal 58 primer kolon adenokanseri, bir tübülovillöz adenom, bir malign melanomdan oluşmaktadır. Kontrol grubu 5 adli otopsi olgusundan elde edilen örneklerden meydana gelmektedir.

Çekumdan splenik fleksuraya kadar olan barsak bölümü sağ, splenik fleksurdan anüse kadar bölüm sol kolon olarak değerlendirilmiştir. Buna göre tümörler sağ kolon lokalizasyonlu ve sol kolon lokalizasyonlu olmak üzere başlıca iki grupta incelenmiştir. Kontrol vakalarında, sağ ve sol kolondan, random olarak 4'er parça alınmış, toplam 5 otopside 20 sağ, 20 sol kolona ait kesit hazırlanmıştır.

Kolektomi materyallerinde %10'luk formalin tesbitini takiben tümörden en az üç parça ve tümörle devam eden normal görünümü mukozadan, TM'yı örneklemek amacıyla 4'er parça alınmıştır. Kolonun makroskopik incelenmesi sırasında, izlenen ilave patolojik görüntü mevcut ise, buradan da örneklemeler yapılmıştır. Ayrıca cerrahi sınırlardan ve lenf ganglionlarından örnekler alınmıştır.

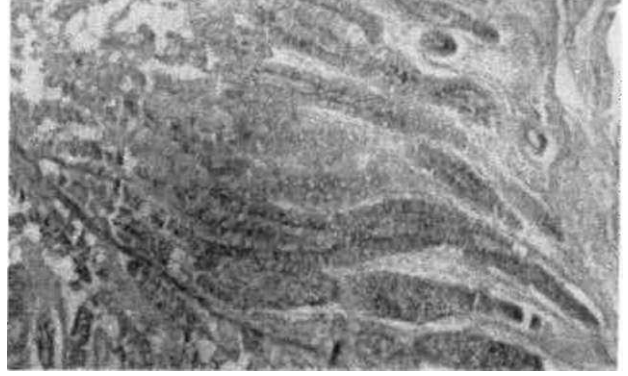
Doku örnekleri, rutin doku takibi ve parafine görme işlemlerini takiben, H-E ile boyanmış ve primer kolorektal adenokarsinoma komşu mukoza, cerrahi sınırlardaki mukoza ile kontrol grubunu oluşturan otopsilardan kolon mukozasının kript yüksekliği ölçülmüştür. Kript yüksekliği 0.5 mm'den fazla olanlar patolojik kabul edilmiştir.

Serimizde primer kolorektal adenokarsinoma komşu mukoza, bu kolonların cerrahi sınırlarındaki mukoza ve kontrol vakalarından elde edilen mukoza, müsin içeriğinin gösterilmesi amacıyla Periodic acid-Schiff/Alcian Blue (PAS/AB) pH 2.5 ve, [High-iron diamine/Alcian Blue (HİD/AB)] pH 2.5 boya yöntemi ile incelenmiştir. Herhangi bir örnekte yukarıda tanımlanan müsin boyaları ile mukozal müsin içeriğinin %50'sinden fazlasının sialomüsin özelliğinde bulunması ve bu alanların mikrometrik ölçümlerle, kript yüksekliğinin 0.5 mm'den fazla olması halinde o mukozal örnek TM olarak kabul edilmiştir.

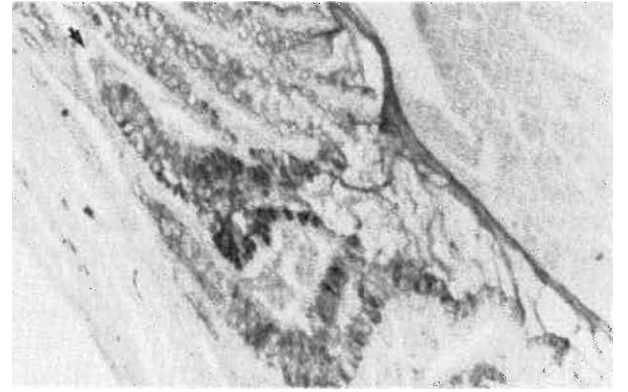
BULGULAR

Serimizdeki 60 kolon rezeksiyonunun 58'i primer kolorektal adenokarsinom, biri malign melanom diğeri ise tubulo-villöz adenom olarak değerlendirilmiştir. Primer kolorektal adenokarsinomların 27 (%46) sağ, 31 (%53) sol kolon lokalizasyonludur. Malign melanom ve tubulo-villöz adenom ise rektum yerleşmelidir.

Primer kolorektal adenokarsinoma komşu mukoza örneklerinden oluşan 58 vakaya ait kesitler, müsin içeriği açısından PAS/AB pH 2.5 ve HİD/AB pH 2.5 boyaları ile incelendiğinde, 42 vakanın sialomüsin predominansı gösterdiği bulunmuştur (Şekil 1). Bunların %60 (25 vaka) sol kolon, %40 (17 vaka) sağ kolon lokalizasyonlu olduğu tesbit edilmiştir. Sialomüsin hakimi-



Şekil 1. Adenokarsinoma komşu mukozada sialomüsin varlığı ve kript boyunda uzama ile karakterli transizyonel mukoza görünümü (HİD/AB pH 2.5x100)



Şekil 2. Ekspansif, polipoid gelişimli bir tümör komşuluğunda, sialomüsin hakimiyeti gösteren, ancak bası nedeniyle kript yüksekliği 0.5 mm artıda kalan bir transizyonel mukoza örneği (HİD/AB pH 2.5x100)

meyeti olan 42 vakadan 37'sinde tümöre komşu mukoza sınır kabul edilen 0.5 mm'den fazla kript yüksekliği gözlenmiştir. Bu vakalarda yükseklik 0.60, 1.10 mm arasında değişmektedir. Beş vakada ise belirgin sialomüsin hakimiyetine karşın 0.5 mm'den kısa kript yüksekliği gözlenmiştir. Bu olgularda kript yüksekliği, 4 vakada 0.30, bir vakada 0.23 mm'dir. Söz konusu vakalarda tümörün ekspansif polipoid gelişme özelliği gösterdiği dikkati çekmekte ve polipoid tümöral yapının tümöre komşu mukozaya bası yaptığı izlenmektedir (Şekil 2). Sonuç olarak 42 vakada tümöre komşu mukozanın TM tanımına uyduğu görülmüştür.

Primer kolorektal adenokarsinomlu 58 vakanın cerrahi sınırlarındaki müsin tipi araştırıldığında, 9'unda (%15) sialomüsin hakimiyeti ve 0.5 mm'yi aşan (0.51 - 0.70, ort. 0.56 mm) kript yüksekliği bulunarak bu örnekler TM olarak değerlendirilmiştir. Tubulo-villöz adenoma komşu mukozanın sialomüsin hakimiyeti gösterdiği de saptanmıştır. Bu mukozanın kript yüksekliği ise sınır kabul edilen 0.5 mm olarak ölçülmüş ve mukoza TM olarak kabul edilmiştir.

Malign melanom komşuluğundaki mukozanın sialomüsin ve sülfomüsinden oluşan mikst görüntüsünde, sülfomüsün hakimiyeti tesbit edilmiş, kript yüksekliği ise 0.30 mm olarak ölçülmüştür. Böylece lezyon komşuluğundaki mukozanın TM özelliği göstermediği kabul edilmiştir.

Kontrol grubunu oluşturan beş otopsi vakasından elde edilen toplam 20 sağ, 20 sol kolon örneği ince lenerek mikrometrik ölçüm yapılmış ve ortalama kript yüksekliği 0.16 mm (0.12-0.25 mm) olarak ölçülmüştür. Kontrollerde PAS/AB pH 2.5 uygulaması tüm kolonda, asit müsin hakimiyetini göstermiştir. Bu grubu HİD/AB pH 2.5 boya yöntemi ile incelediğimizde, hem sağ hem de sol kolonda esas hakim müsin tipinin sülfomüsün olduğu saptanmıştır. Sol kolonda kriptlerin 1/3 üst kısmında sülfomüsün ile birlikte sialomüsün, sağ kolonda ise tüm kript boyunca sülfomüsüne eşlik eden az miktarda sialomüsün varlığına rastlanmıştır. Ancak hiçbir vakada sialomüsün hakimiyeti mevcut değildir.

TARTIŞMA

Filipe'nin ilk olarak 1969 yılında transizyonel mukozayı, kolonik adenokarsinomları çevreleyen, morfolojik atipi göstermeden müsin sekresyonunda değişiklik içeren mukozal olarak tanımlamasından sonra (1), bu konu bir çok araştırmacının dikkatini çekmiştir.

Kolorektal goblet hücreleri esas olarak asit müsin ve az miktarda da nötral müsin sekrete ederler (5,15). Asit müsin sialomüsün ve sülfomüsinden oluşmaktadır, gerek sağ, gerek sol kolonda predominant müsin tipi sülfomüsündür. Sialomüsün fazlalığı patolojiktir (16,17). Serimizdeki primer kolorektal adenokarsinoma komşu mukozaların müsin içeriği incelendiğinde 42 vaka (%72) sialomüsün hakimiyeti izlenmiştir. Beş kontrol otopsi vakasından toplam 20 sağ, 20 sol kolon mukozası incelenmiş hiçbirinde sialomüsün hakimiyeti tesbit edilmemiştir. Bu durum sialomüsün artışının prekanseröz veya bir başka patolojiyle ortaya çıkabilecek normal dışı bir görünüm olduğunu işaret etmektedir. Tesbit edilen sialomüsün artışı, kript yüksekliğinde artış ile birlikte olduğundan bu alanlar TM tanımına girmektedir. Bizim serimizde kolon karsinomları komşuluğunda %72 oranında rastladığımız TM varlığı Filipe, Greaves ve Davyson'un serilerinde sırasıyla %100, %97, ve %90 olarak izlenmiştir (1,18,19). TM bulunan vakaların %60'ı (25 vaka) sol, %40'ı (17 vaka) sağ kolon lokalizasyonludur. Bu dağılım Filipe'nin serisi ile uyum göstermektedir (2).

Adenokarsinoma sık olarak eşlik eden TM'nın histogenezi konusunda birbirinden farklı başlıca iki görüş ileri sürülmektedir. Bunlardan ilki Filipe tarafından ortaya konulan ve bizim de kendi bulgularımız ile uyumlu bulduğumuz görüştür. Buna göre müsin patternindeki değişiklik ve kript yüksekliğindeki artış prekanseröz bir patolojidir (1). Bilindiği gibi transizyonel muko-

zadaki müsin dağılımı insan barsağındaki müsin dağılımına benzemektedir (20). Filipe bunun erken karsinogenezi karakterize eden embriyonik safhaya dönüş olduğunu ileri sürmektedir (2). TM'nın histogenezi açıklayan ikinci görüş ise Isacson tarafından ortaya atılmış olan ve Hamilton, Allen, Lev ve Sawady gibi çok sayıda kişi tarafından desteklenen görüştür ki buna göre TM değişik patolojilere eşlik eden sekonder reaktif bir patolojidir (11,12,16,21,22).

Habib ve arkadaşları ile Wood ve arkadaşlarının serilerinde de izlendiği gibi serimizde de %15 oranında cerrahi sınırlar da TM varlığı saptanmıştır (23,24). Ayrıca çeşitli çalışmalarda tümörle ilişkisiz sahalarda dağınık TM alanlarının bulunduğu bildirilmektedir (2,18). Cerrahi sınırlarda ve tümörden uzak, prolapsus, İltihap veya başka bir stimulusun bulunmadığı sahalarda TM'nın varlığı, bu olayın sekonder olarak gelişmiş olduğu düşüncesini akıldan uzaklaştırmaktadır. Filipe tümörden uzak sahalarda TM alanlarının bulunmasını, kolonda kanser oluşturan stimulusa karşı kolonun diğer alanlarında da gözlenen sellüler cevap olarak yorumlamıştır (2). Bunlara ek olarak TM'ya tüm adenokarsinomlar çevresinde rastlanmadığı da bilinmektedir. Nitekim 16 vakamızda da tümöre komşu mukozada TM değişikliği bulunmuştur. Dawson ve arkadaşları TM'nın kanserli kolonlarda serpintili (skip) lezyonlar şeklinde bulunmasını ve her zaman tümör çevresinde izlenmesini TM'nın tümörün varlığına sekonder bir gelişim olmadığı ve primer bir olay olduğu şeklinde yorumlamışlardır (18). Ridel ve grubu TM'nın karsinojenik etki altında gelişen primer sellüler bir yanıt olduğunu ileri sürmektedir (25). Öte yandan mukozal prolapsus oluşması sonucunda, TM'nın anal yassı hücreli kanserlere, malign melanomlara ve malign lenfomalara komşu olarak izlendiği de bildirilmektedir (11). Ancak serimizde bir malign melanoma vakasında, tümöre komşu TM varlığı gözlenmemiştir.

Serimizde bir vaka tubulo-villöz adenom olarak değerlendirilmiş, adenoma komşu mukozal TM özelliğinde bulunmuştur. Bilindiği gibi tubulo-villöz adenom kanser gelişme riski yüksek bir neoplazi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli araştırmacılar kanser gelişme riski yüksek lezyonlara komşu mukozada TM görüntüsünü saptamışlar ve bu bulguyu TM'nın kanser öncesi bir lezyon olduğu yolunda bir kanıt olarak yorumlamışlardır (4,6,7,26).

Bulgularımızı kısaca özetleyecek olursak, TM'nın primer kolorektal adenokanserlere sıklıkla eşlik ettiği, kontrol vakalarında ve primer tümör dışı patolojilerde sekonder bir gelişme şeklinde ortaya çıkmadığı gözlenmiştir, ayrıca kanser içeren kolektomilerde tümör alanından uzak bölgelerde TM'nın bulunduğu tesbit edilmiştir. Sonuçlarımıza göre TM'nın kanser gelişimini sağlayan stimulusların kolon mukozasında meydana getirdiği prekanseröz bir gelişim olduğu inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Filipe I. Value of histochemical reactions for mucosubstances in the diagnosis of certain pathological conditions of colon and rectum. *Gut* 1969; 10:577-86.
2. Filipe MI, Branfoot AC. Abnormal patterns of mucus secretion in apparently normal mucosa of large intestine with carcinoma. *Cancer* 1974; 34:282-290.
3. Williams GT. Transitional mucosa of large intestine (commentary). *Histopathol* 1985; 9:1237-43.
4. Ehsanullah M, Naunton MM, Filipe MI, Gazzard B. Sialomucin in the assesment of dysplasia and cancer risk patients with ulcerative colitis treated with colectomy and ilio-rectal anastomosis. *Histopathol* 1985; 9:223-235.
5. Filipe MI. Mucins in the human gastrointestinal epithelium; a review. *Invest Cell Path* 1979; 2:195-216.
6. Igboaka GUA, Habib NA, Dawson PM, Wood CB, Williamson RCN, Bradfield JW. Mucin histochemistry in metaplastic and adenomatous polyps and surrounding clonoid mucosa. *J Pathol* 1986; 149:212A.
7. Marcheggiano A, Iannoni C, Pallone F, Gallucci M, Caprilli R. Abnormal patterns of colonic mucin secretions after ureterosigmoidostomy. *Human Path* 1984; 15:647-50.
8. Saffos R, Rhatigan RM. Benign (non-polypoid) mucosal changes adjacent to carcinomas of the colon. *Human Path* 1977; 8(4):441-9.
9. Franzin G, Scarpa A, Dina R, Novelli P. Transitional and hyperplastic-metaplastic mucosa occurring in solitary ulcer of the rectum. *Histopathol* 1981; 5:527-33.
10. Franzin G, Grigioni WF, Dina R, Scarpa A, Zamboni G. Mucin secretion and morphological changes of the mucosa in nonneoplastic disease of the colon. *Histopathol* 1983; 7:707-18.
11. Isaacson P, Attwood PRA. Failure to demonstrate spesificity of the morphological and histochemical changes in mucosa adjacent to colonic carcinoma (transitional mucosa). *J Clin Pathol* 1979, 32:214-8.
12. Lev R, Lance P, Camara P. Histochemical and morphologic studies of mucosa bordering rectosigmoid carcinomas. *Human Pathol* 1985; 16:151-61.
13. Listinsky CM, Riddel RH. Patterns of mucin secretion in neoplastic and non-neoplastic disease of the colon. *Human Pathol* 1981,12:923-9.
14. Rhatigan RM, Saffos RO. Mucosal hyperplasia in colonoic diverticula. *Histopathol* 1979; 3:153-60.
15. Rubio CA, Rivera F. Quantification of acid mucins in the descending colon of rats having simultaneously growing colonic tumors. *Apmis* 1991; 99:993-6.
16. Allen DC, Conally NS, Biggart JD. High iron diamine alcian blue mucin profiles in benign, premalignant and malignant colorectal disease. *Histopathol* 1988; 13:399-411.
17. Sugihara K, Jass JR. Colorectal goblet cell sialomucin heterogeneity: Its relation to malignant disease. *J Clin Pathol* 1986; 39:1088-95.
18. Dawson PM, Habib NA, Rees HC, Wood CB. Mucosal field change in colorectal cancer. *Am J Surg* 1987; 153:281-4.
19. Greaves P, Filipe MI, Branfoot AC. Transitional mucosa and survival in human colorectal cancer. *Cancer* 1980; 46:764-70.
20. Lev R. A histochemical study of glycogen and mucin in developing human foetal epithelia. *Histochem J* 1968; 1:152-65.
21. Hamilton PW, Watt PCH, Allen DC. A morphometric assessment of transitional mucosa in the colon. *Histopathol* 1988; 13:519-30.
22. Sawady J, Friedman MI, Katzin WE, Mendelsohn G. Role of transitional mucosa of the colon differentiating primary adenocarcinoma metastatic to the colon. *Am J Surg Pathol* 1991; 15(2):136-44.
23. Habib NA, Dawson PM, Bradfield JWB, Williamson RCN, Wood CB. Sialomucins at resection margin and likelihood of recurrence in colorectal carcinoma. *Br Med J* 1986; 293:521-3.
24. Wood CB, Dawson PM, Habib NA. The sialomucin content of colonic resection margins. *Dis Col Rect* 1985; 28:260-1.
25. Riddel RH, Path MB, Levin B. Ultrastructure of the transitional mucosa adjacent to large bowel carcinoma. *Cancer* 1977;40:2509-22.
26. Sunter JP, Higgs MJ, Cowan WK. Mucosal abnormalities at the anastomosis site in patients who have had intestinal resection for colonic cancer. *J Clin Path* 1985; 38:385-9.