

Kolorektal medüller karsinom tanısına histopatolojik yaklaşım ve klinikopatolojik önemi

Histopathological approach to colorectal medullary carcinomas and their clinicopathological importance

Başak DOĞANAVŞARGİL, Fatma ÜNAL YILDIRIM, Murat SEZAK, Banu YAMAN, Müge TUNÇYÜREK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

Giriş ve Amaç: Medüller karsinomlar, tüm kolorektal kanserlerin %1'inden azını oluşturan, histolojik olarak geniş eozinofilik sitoplazmalı, veziküler nükleuslu ve belirgin nükleollü hücrelerle karakterli glandüler diferansiyasyonun gözlenmediği, solid büyüme paternine sahip nadir tümörler olup, yüksek mikrosatellit instabilite ve Lynch sendromu ile olan ilişkisi nedeniyle önemli antitelerdir. Çalışmamızda medüller karsinom olgularının klinikopatolojik özellikleri araştırılmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Kolorektal rezeksiyon materyalleri 2002-2011 yılları arasında değerlendirilen ve odakal olarak solid büyüme paternine sahip alanları bulunan 50 az diferansiye adenokarsinom olgusu, 2010 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında tanımlanan kriterlere göre geriye dönük olarak yeniden değerlendirilmiş, evrelendirilmiş ve medüller karsinom olasılığı açısından araştırılmıştır. Bulgular az diferansiye adenokarsinomlarda izlenen bulgular ile nonparametrik testlerle karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Yedi olgu medüller karsinom olarak değerlendirilmiş olup incelenen dönemde değerlendirilen 1128 olgu içerisindeki oranı %0,62'dir. Olguların üçü kadın, yaş ortalaması 62±5,9'dur (Dağılım:41-80). Tümörler sağ kolon yerleşimli (5/7) ve ekspansif büyüme paternine sahip olup (6/7), belirgin Crohn-benzeri lenfoid reaksiyon (5/7) ve tümörü infiltre eden lenfositler (7/7) göstermektedir. Az diferansiye adenokarsinom olarak sınıflanan 43 olgu ile karşılaştırıldığında lenfovasküler invazyon (%28'e karşılık %39,5), pT4 (%14,3'e karşılık %20,9) ve pN2 tümör oranının (%14,3'e karşılık %30,2) daha düşük olduğu; perinöral invazyon, tümör "tomurcuklanması" ve "kirli nekroz"un ise hiç olmadığı (p=0,002, ki-kare) dikkati çekmiştir. **Sonuç:** Medüller karsinomlar, sıklıkla sağ kolon yerleşimli, ekspansif büyüyen, göreceli olarak daha erken evrede izlenen ancak özel histolojik görünüşleri ve ayırıcı tanı güçlükleri nedeniyle üzerinde durulması gereken tümörlerdir. Serimizde izlenen bulguların literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışma, bu az görülen ancak Lynch sendromu ile ilişkisi gibi önemli klinik yansımaları olabilecek antiteye klinik duyarlılığın artırılması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Kolon kanseri, medüller karsinom, Lynch sendromu, histopatoloji

GİRİŞ

Medüller karsinom, tabakalar veya geniş trabeküller şeklinde büyüme gösteren geniş, eozinofilik sitoplazmalı, veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü hücrelerle ve tümörü infiltre eden lenfositler (TİL) ile karakterli nadir bir kolon

Background and Aims: Medullary carcinomas are rare tumors, constituting less than 1% of all colorectal cancers, characterized with non-gland-forming, solid sheets of malignant cells with vesicular nuclei, prominent nucleoli and abundant pink cytoplasm. They are important tumors due to their relationship with high microsatellite instability and Lynch syndrome. We reviewed the clinicopathological features of medullary carcinomas. **Materials and Methods:** The resection specimens of 50 poorly differentiated adenocarcinomas, examined between 2002-2011 and showing at least focal areas with a solid growth pattern, were retrospectively reviewed, re-classified, and re-staged according to the World Health Organization 2010 classification for features of medullary carcinoma. The clinicopathological findings were compared statistically with poorly differentiated adenocarcinomas using non-parametric tests. **Results:** Seven cases were reclassified as medullary carcinoma, constituting 0.62% of 1128 colorectal tumors diagnosed using their resection specimens within the given period. Three of the cases were female, and the mean age was 62± 5.9 years (range: 41-80 years). Tumors were located in right colon (5/7), showed expansive growth pattern (6/7), prominent Crohn's-like lymphoid reaction (5/7), and tumor-infiltrating lymphocytes (7/7). When compared with 43 poorly differentiated adenocarcinoma cases, the lower incidence of lymphovascular invasion (28% versus 39.5%), pT4 (14.3% versus 20.9%) and pN2 tumors (14.3% versus 30.2%) and absence of perineural invasion, tumor "budding" and "dirty necrosis" (p=0.002, chi-square) were noteworthy. **Conclusions:** Medullary carcinomas are rare tumors located predominantly in the right colon, showing an expansive growth pattern, and respectively, lower tumor and lymph node stages. They deserve special attention due to their special histological features and differential diagnostic pitfalls. The clinicopathological findings in our series are consistent with the previous literature. This study is presented to draw attention to this rare but important entity, which may have significant clinical implications in view of its relationship with Lynch syndrome.

Key words: Colon cancer, medullary carcinoma, Lynch syndrome, histopathology

adenokarsinomu tipidir (1). Tüm kolon kanserleri içerisindeki oranı %1'den azdır.

Medüller karsinomlar, literatürde büyük hücreli andiferansiye karsinom, solid tip az diferansiye karsinom, me-

Adres: Başak DOĞANAVŞARGİL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı 35100 Bornova, İzmir

Telefon: +90 232 388 10 25 • Faks: +90 232 373 61 43

E-posta: bdoganavsargil@yahoo.com

Geliş Tarihi: 05.06.2014 • **Kabul Tarihi:** 12.07.2014

düller fenotipli az diferansiye karsinom, solid paternli andiferansiye karsinom olarak da yer almaktadır.

Yüksek mikrosatellit instabilite (MSI-H) ile ilişkili olabilmesi ve göreceli olarak daha iyi prognoz göstermesi nedeniyle önemli bir varyanttır. Ancak belirgin bir glandüler diferansiyasyon göstermemesi ve yüksek mitotik aktivitesi nedeniyle az diferansiye kolon adenokarsinomlarından ayrımı güçtür. Diferansiyasyonu belirsiz (andiferansiye) görünümü ve nadir görülüyor olması ayrıca akla getirilmediği durumlarda, nöroendokrin tümör, metastaz hatta lenfoma ile dahi karıştırılabilmesine yol açar. Bu antiteinin klinikopatolojik tanısı Herediter non polipozis kolon kanseri (HNPCC-Lynch sendromu) ile ilişkisi nedeniyle de ayrıca önemlidir.

Çalışmamızda az diferansiye adenokarsinom tanısı alan olgular medüller karsinom fenotipinin varlığı açısından araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubunun oluşturulması

Rezeksiyon materyalleri, 2002-2011 tarihleri arasında değerlendirilen 1.128 kolorektal karsinom olgusuna ait kayıtlar gözden geçirilerek Dünya Sağlık örgütü (DSÖ-WHO) 2000 sınıflamasına göre tümörünün %50'den az oranda glandüler diferansiyasyon gösterdiği raporlanan 79 olgu tespit edildi (2). Bu olgulardan 50 tanesinde solid, tabakalar şeklinde büyüme paternine sahip, glandüler diferansiyasyon göstermeyen alanlar tespit edilerek medüller karsinom olasılığı açısından araştırılmak üzere çalışmaya alındı. DSÖ 2010 sınıflamasına göre yeniden yapılan histolojik değerlendirmede 7 olgu "medüller karsinom", 43 olgu "Az diferansiye adenokarsinom" olarak reklasifiye edildi.

Klinikopatolojik özelliklerin değerlendirilmesi

Tüm olgularda yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyon bilgileri, çoklu tümör varlığı ve patolojik evre kaydedildi. Patolojik tümör (pT) ve lenf nodu (pN) evrelendirmesi Amerikan Kanser Komitesi/Tümör, nod, metastaz evrelemesi (AJCC/TNM) 7.'ye göre yeniden yapıldı (1).

Histopatolojik özelliklerin değerlendirilmesi

Olgular histolojik olarak tümör invaziv sınır özelliği, perinöral invazyon (PNI), lenfovasküler invazyon (LVI), satellit tümör depozitlerinin varlığı, yanı sıra MSI-H ilişkili histolojik özellikler olarak tanımlanan TİL, Crohn benzeri lenfoid reaksiyon, tümör tomurcuklanması ("budding"), kirli nekroz yokluğu gibi özellikler açısından da değerlendirildi (3).

Tümörün sınır özelliği; tümör dokuları kat ederek ilerli-

yorsa "infiltratif", iterek ilerliyorsa "ekspansif" olarak tanımlandı (4). Satellit (Ekstramural) nodül; perikolik ya da perirektal yağ dokusu içerisinde tercihan bir vasküler yapıya komşuluk gösteren, düzensiz konturlu ve herhangi bir bölgesinde rezidüel lenf nodu dokusu içermeyen tümöral yapılar olarak tanımlandı (5). Lenf nodu metastazı (LNM) olmayan olgularda satellit nodül varlığı, LNM lehine (pN1c) olarak kabul edildi (1). Tümörde bir büyük büyüme alanında (BBA) iki ve daha fazla lenfosit varlığı "TİL" olarak değerlendirildi. Ayrıca her tümörde 10 BBA'da lenfosit sayılarak ortalaması alındı ve "TİL sayısı" olarak kaydedildi (3). Tümör tomurcuklanması ("budding"), tümörün invaziv sınırında küçük kümeler halinde veya tek tek dizilim gösteren dediferansiye hücrelerin bulunması (6), "kirli nekroz"; yangısal hücreleri ve hücre debrilerini içeren nekroz olarak tanımlandı (3).

İstatistik değerlendirme

SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Medüller karsinom ve "solid komponentli" az diferansiye karsinom olarak değerlendirilen olgularda izlenen klinikopatolojik ve histolojik bulgular, nonparametrik testler (ki-kare) ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Klinikopatolojik bulgular

Medüller karsinom olarak tanımlanan olguların üçü kadın, dördü erkekti. Ortalama yaş: $62 \pm 5,9$ olup yaş dağılımı 41 ile 80 arasında değişmekteydi. Tümörlerin beşinin sağ kolon, ikisinin rektum yerleşimli olduğu, çaplarının 4-9 cm arasında değiştiği (ortalama: $6,5 \pm 0,7$ cm) görüldü. Patolojik tümör evresi (pT) 5 olguda pT3; birer olguda pT2 ve pT4 olarak değerlendirildi. Olguların üçünde LNM izlenmezken yalnızca bir olguda 4'den fazla lenf nodunda metastaz (pN2) tespit edildi. (Tablo 1). Olgular arasında yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu ve evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Histopatolojik bulgular

Az diferansiye adenokarsinom ve medüller karsinom olarak değerlendirilen olgularda izlenen histopatolojik bulguların karşılaştırması Tablo 2'de verilmiştir. Olguların tümünde tanım gereği solid tabakalar yapmış veya geniş trabeküller şeklinde büyüme gösteren (Resim 1), geniş, eozinofilik sitoplazmalı, veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü hücreler izlendi (Resim 2). Çekum-çıkan kolon lojun-da tümör tespit edilen bir olguda ise senkron gelişmiş ikinci bir tümör izlenmiş olup eşlik eden diğer tümörün yine sağ kolonda ancak hepatik fleksura düzeyinde yerleşmiş olduğu ve müsinöz adenokarsinom histolojisinde olduğu

Tablo 1. Olguların ve tümörlerin klinikopatolojik özellikleri

		Medüller Karsinom		Az Diferansiye Karsinom	
		(n/7)	%	(n/43)	%
Cinsiyet	Kadın	3	42,9	18	41,9
	Erkek	4	57,1	25	58,1
Lokalizasyon	Sağ kolon	5	71,4	18	41,9
	Sol kolon	0	0	10	23,3
	Rektum	2	28,6	15	34,9
pT	pT2	1	14,3	3	7
	pT3	5	71,4	31	72,1
	pT4	1	14,3	9	20,9
pN	pN0	3	42,9	22	51,2
	pN1	3	42,9	7	16,3
	pN1c	0	0	1	2,3
	pN2	1	14,3	13	30,2
		Ort±SS, Dağılım		Ort±SS, Dağılım	
Yaş		62±5,9 (41-80)		60±1,9 (27-83)	
Tümör çapı		6,5±0,7 (4-9)		6,7±0,4 (2-19)	
Metastatik LN* sayısı		2±1,5 (0-11)		3,8±0,9 (0-25)	
TIL** sayısı		4,3±2,7 (2-20)		2±0,4 (0-10)	

*LN: Lenf nodülü, **TIL: Tümörü infiltre eden lenfositler, SS: Standart sapma

Tablo 2. Medüller karsinomlarda histopatoloji

		Medüller Karsinom		Az Diferansiye Karsinom	
		(n/7)	%	(n/43)	%
Lenfovasküler invazyon		2	28,6	17	39,5
Perinöral invazyon		0	0	11	25,8
Satellit Tümör Depozitleri		1	14,3	7	16,3
TIL		7	100	23	53,5
Crohn-benzeri lenfoid reaksiyon		5	71,4	21	48,8
Tümör sınırı	Ekspansif	6	85,7	35	81,4
	İnfiltratif	1	14,3	8	18,6
Tümör "Budding"		0	0	3	7
Kirli Nekroz†		0	0	20	46,5
<50 yaş olgu sayısı		2	28,6	10	23,3

TIL: Tümörü infiltre eden lenfositler, †: Medüller karsinomda kirli nekrozun yokluğu istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0,02, ki-kare)

görüldü. Bir olgu hariç tüm olgularda ekspansif bir büyüme paterni mevcuttu ve tümünde TIL saptandı (Resim 2). On BBA'daki ortalama TIL sayısı 2-20 arasında değişmekteydi. Beş olguda Crohn benzeri lenfoid toplulukların olması buna karşılık hiç bir olguda tümör "budding" inin ve kirli nekrozun olmaması dikkat çekiciydi. Kirli nekroz "az diferansiye adenokarsinom" olarak tanımlanan 43 olgunun 20'sinde mevcuttu (%46,5, p=0,02, ki-kare). Az diferansiye adenokarsinom olarak tanımlanan olgular içerisinde de medüller karsinom benzeri histolojiye sahip alanlar olduğu ancak bununla birlikte ilk bakışta nöroendokrin tümör izlenimi veren kribriiform büyüme paternine sahip alanların veya müsinöz-taşlı yüzük hücreli karsinom alanlarının da bulunduğu görüldü. Ancak bu olguların hiç birisinde immunhistokimyasal olarak nöroendokrin diferansiyasyon saptanmadı. Bu tümörlerin medüller karsinom

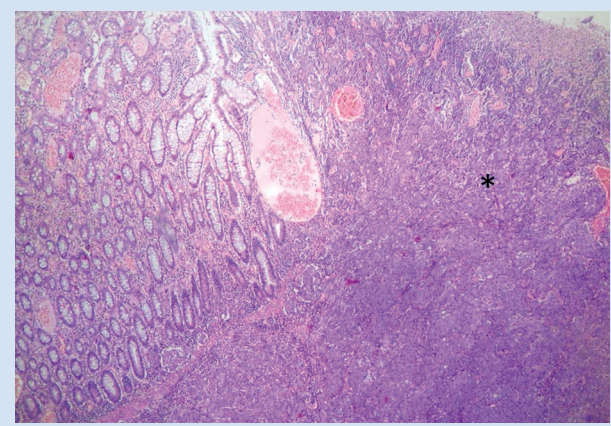
benzeri alanlarında olguların %48,8'inde Crohn benzeri lenfoid toplulukların oluşu; %53,5'unda ise TIL varlığı dikkat çekiciydi. Medüller karsinom olarak değerlendirilen bir olgunun ise lenf nodu metastazında kribriiform adenokarsinom morfolojisi izlenmekteydi.

LVI ve metastatik LN oranı az diferansiye karsinom olgularında daha yüksek oranda izlenirken medüller karsinom olgularında daha düşük olarak değerlendirildi. Medüller karsinom olgularının hiçbirinde PNI saptanmadı.

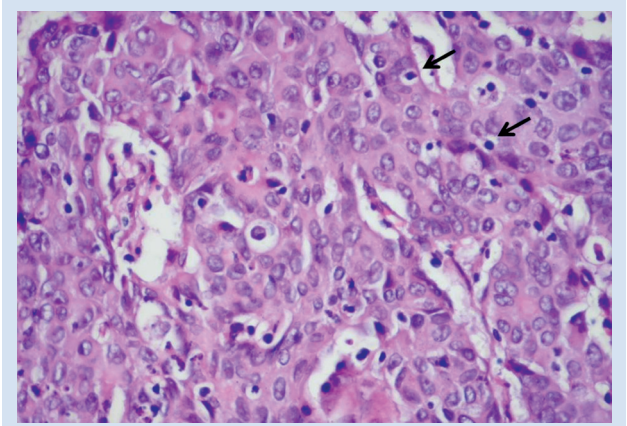
TARTIŞMA

Görülme sıklığı

Çalışmamızda 1.128 olgu içerisinde 7 medüller karsinom (%0,6) olgusu tespit edilmiş olup ilgili dönemde incelenen kolon tümörleri içerisindeki oranının %1'den az ol-



Resim 1: Tabakalar şeklinde, solid büyüme gösteren tümör (*). Solda normal kolon mukozası görülmüyor. Tümörde glandüler diferansiyasyonun olmaması dikkat çekici. (Hematoxilen & Eozin, x4)



Resim 2: Tümör geniş, eozinofilik sitoplazmalı, veziküler nükleuslu ve belirgin nükleollü hücrelerden oluşuyor. Tümör içerisinde etraflarında şeffaf halo bulunan lenfosit infiltrasyonu (TIL) izleniyor (ok) (Hematoxilen & Eozin, x40)

duğu görülmüştür. Kolorektal tümörlerin %90'ını adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Ancak adenokarsinomlar dışındaki skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom ve işçi hücreli karsinom gibi tümörlerin daha az olması yanı sıra bazı adenokarsinom tiplerinin de daha nadir olduğu bilinmektedir. Bu tip tümörler arasında sayılabilecek medüller karsinomun da genel olarak tüm kolon kanserleri içerisindeki oranının %1'den az olduğu kabul edilmektedir. Bu açıdan serimizde gözlenen oran literatürle uyumlu görünmektedir. Bununla birlikte medüller karsinomların çok nadir tümörler olması nedeniyle seriler içerisindeki oranı değişkendir. Bunda medüller tümörlerin bir kısmının büyük seriler içerisinde ve çalışmalarda genellikle kötü diferansiyasyon gösteren tümörler içerisinde alınarak değerlendirilmesinin de rolü bulunmaktadır (3). Sadece tümör tiplendirmesine odaklanan çalışmalar değerlendirildiğinde ise Thrinavukarasu ve ark'nın 1973-2006 arası sürveys, epidemiyoloji ve sonuçlar (SEER) veritabanını tarayarak yaptıkları araştırma dikkat çekicidir. Bu seride medüller karsinomun tüm kolon kanserleri içerisindeki oranı 10.000'nde 5-8 gibi daha da düşük oranlarda görülmektedir. Tümörün kadınlarda iki kat fazla görülmesi ise ayrıca dikkat çekicidir (7). Serimizdeki oranın, Thrinavukarasu ve ark'nın serilerine göre oldukça yüksek bir oranda görülüyor olması çalışmamızın yapıldığı merkezin üçüncü basamak başvuru merkezi olması ile bir derece açıklanabilir görünmektedir. Ancak bu farklılıkta SEER veritabanındaki araştırmanın içerdiği dönem ile bizim çalışmamızın kapsadığı dönem arasında gerek tümörün tanı kriterlerinde farklılıklar olması gerekse günümüzde ayırıcı tanıda immunhistokimyasal incelemelerin daha yaygın kullanılıyor olmasının da rolü olabileceği görülmüştür.

Ayırıcı tanı sorunları

İmmunhistokimyasal incelemelerin yardımıyla geçmişte solid büyüme paternine sahip nöroendokrin diferansiyasyon gösteren tümör oldukları düşünülen bazı tümörlerin bugün "Medüller karsinom" olarak tanımlandığı veya geçmişte andiferansiyasyon/medüller karsinom olarak tanımlanan bazı olguların bugünkü tetkik olanaklarının yardımıyla lenfoma olarak bile sınıflandığı veya tersinin de geçerli olabileceği bilinmektedir (8).

Medüller karsinom tanısında yaşanan sorunların başında 2000 DSÖ sınıflamasında adenokarsinomların altında ve Derece 4 olarak değerlendirilen andiferansiyasyon karsinomlarının yeni sınıflandırmada bu kategoriden kaldırılmış olması ve "Medüller karsinom"ların özellikle az diferansiyasyon gösteren andiferansiyasyon karsinomlarından ayırıcı tanısı üzerinde yeterince durulmamış olması gelmektedir. Çalışmamız kapsamında değerlendirilen olgulardan biri çoklu tümöre sahip olup tanı anında da medüller karsinom olarak değerlendirilmiştir. Diğer olguların ise tanı aldıkları yıllarda medüller karsinomun içerilebileceğine dair histolojik yorum yapılmakla birlikte, "andiferansiyasyon veya az diferansiyasyon karsinom" olarak kategorize edildiği görülmüştür. Olguların hemen tümünde metastatik bir tümör veya nöroendokrin tümörü dışlamak için immunhistokimyasal inceleme yapılması gerekmektedir. Bu bağlamda "andiferansiyasyon karsinom" tanımının sınırlarının daraltılmasının, sadece medüller karsinom tanısını artırması açısından değil bu "kategori" içerisinde alınma riski taşıyan medüller karsinom, nöroendokrin karsinom, mikst adenonöroendokrin karsinom, hatta metastaz ve lenfoma ayırımı için de teşvik edici olduğu görülmektedir. Bu incelemeler daha çok tümör dokusunun incelemesini veya ek boyamalar yapılmasını

gerektiren zaman alıcı ve maliyetli incelemelerdir ancak hastanın tedavi ve prognozunu belirlemedeki rolleri nedeniyle hayatidir.

DSÖ, hem 2000 hem de 2010 sınıflamasında medüller karsinoma yönelik olarak yalnızca hücresel morfolojik özellikleri tanımlamakta ve çok nadir bir varyant olduğunu belirtmektedir. Buna göre glandüler diferansiyasyonun varlığının "medüller karsinom" tanısını dışlaması beklenmelidir. Oysa literatürdeki bazı çalışmalarda, "medüller" fenotipin %80-90 oranında olduğu, ama glandüler morfolojinin eşlik ettiği tümörler de "medüller karsinom" olarak tanımlanmaktadır.

Olgularımız içerisinde yer alan ve tümörün her cm'si başına en az bir örnekle değerlendirildikten sonra tamamen solid büyüme paternine sahip olduğu gözlenen bir olgunun LN metastazında "kribriform adenokarsinom" morfolojisinin izlenmesi bu açıdan kafa karıştırıcıdır ve tanımlamaların daha netleştirilmesi konusunda uyarıcıdır. Medüller karsinomda nöroendokrin diferansiyasyon olup olmayacağı konusunda da kesin bir görüş birliği yoktur. Bazı kaynaklarda nöroendokrin diferansiyasyonun varlığı tanıyı tamamen dışlarken bu konuda en geniş serilerden birine sahip Wick ve ark'ı medüller karsinomların, nöroendokrin karsinoma organid büyüme paterni, yuvalanma açısından morfolojik benzerlik göstermesi yanı sıra olguların %30'undan fazlasında immunhistokimyasal olarak fokal nöroendokrin diferansiyasyon da gösterdiğini belirtmektedir (9).

Tümörün tabakalar halinde büyüyor olması, glandüler diferansiyasyonun görülmemesi ve ister Crohn-benzeri reaksiyon ister TİL şeklinde olsun yoğun lenfoid infiltrasyonun varlığı ayrıca tanıya T veya B hücreli lenfomaların da girmesine yol açar (8). Serimiz içerisindeki olgulardan ikisinde de tanı aşamasında immunhistokimyasal olarak "Anaplastik büyük hücreli lenfoma" ayrımı için lenfoid belirleyicilerin çalışılmış olduğu görülmüştür.

Medüller karsinom ve mikrosatellit instabilite

Tanı kriterleri konusundaki tartışmalardan bağımsız olarak medüller karsinoma ilgi mikrosatellit instabilitenin (MSI) keşfinden sonra daha da artmıştır. Mikrosatellitler, insan genomundaki "tekrarlayan sekanslar" olup DNA replikasyon hatalarını bulup düzelten "mismatch repair" (MMR) sistemindeki bir bozukluk durumunda değişiklik gösteren yapılardır (10). MSI olarak adlandırılan bu değişim DNA MMR kaybının iyi bir göstergesi kabul edilmekte ve MSI yolağı olarak adlandırılan bir olaylar dizgesi sonucu kolorektal kanser gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (1). MSI tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu ile 5 adet mikrosatellit geni içeren bir panelle mutasyon aran-

ması (MSI-test) altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu testte ikiden fazla gen mutasyonu gösteren tümörler "MSI-H" tümörler olarak adlandırılmaktadır. MSI yolağı, sporadik kolorektal kanserlerin %10-15'inden ve Lynch sendromu ile ilişkili kolorektal tümörlerin hepsinden sorumludur (11). Lynch sendromu tanısı için "Modifiye Amsterdam kriterleri (1998)" olarak adlandırılan kriterlerin (ailede en az 2 jenerasyon boyunca ve erken yaşta kolorektal, jinekolojik veya üriner tümörlerin varlığı) değerlendirilmesi ve adenomatöz polipozis koli zemininde gelişen kanserlerin dışlanması gerekmektedir (12).

Kim ve ark'ı sporadik kolorektal kanserler içerisinde de medüller karsinom fenotipine uyan kanserlerin varlığını göstermiş (13), Alexander ve ark'ı ise medüller fenotipin, MSI kolorektal kanserlerin iyi bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (14).

Bu nedenle MSI-teste yönlendirilecek hastaların seçiminde klinik bulgular (Amsterdam kriterleri) yanı sıra histolojik bulgular da altın değerindedir.

Bu bağlamda hastaların 50 yaş altında olması, tümörlerin sağ kolon yerleşimi yanı sıra yüksek MSI (MSI-H) ilişkili histolojik özellikler olarak tanımlanan, medüller, müsinoz, taşlı yüzük hücreli karsinom komponenti, TİL ve Crohn benzeri lenfoid toplulukların varlığı önemli bulgulardır (15). Joost ve ark.'ına göre ekspansif büyüme paterni de MMR ekspresyon kaybını gösteren anlamlı bir parametre olarak ortaya çıkmaktadır (16). MSI teste aday hasta seçiminde kullanılan kriterler ("Revize Bethesda kriterleri") Tablo-3'de verilmiştir (17). Bu kriterler içerisinde medüller karsinomun varlığının, MMR ekspresyon kaybını öngörmedeki spesifitesinin %97 olduğu vurgulanmaktadır (14).

MSI ilişkili tümörlerin kromozomal instabilite yolağı üzerinden gelişen aynı evre tümörlere göre daha iyi prognoz gösterdiği bilinmektedir (1,18). Serimiz içerisindeki tümörler de, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamakla birlikte, aynı dönem tanı alan az diferansiye adenokarsinoma göre daha düşük pT-pN evresine ve metastatik LN'a sahiptir.

Tablo 3. Revize Bethesda kriterleri

1. 50 yaşın altında kolorektal kanser tanısı almak
2. Yaştan bağımsız olarak Lynch sendromu ilişkili senkron veya metakron tümöre sahip olmak
3. 60 yaşın altındaki olgularda histolojik olarak MSI-H ilişkili tümör fenotipine sahip olmak
4. Birinci derece akrabaların bir veya birden fazlasında en az biri 50 yaşın altında gelişmiş Lynch sendromu ilişkili tümörün bulunması
5. Yaştan bağımsız olarak 2 veya daha fazla birinci veya ikinci derece akrabada Lynch sendromu ilişkili tümörün bulunması

MSI tümörlerin ve hatta Lynch sendromu ilişkili tümörlerin tetkiki bu hastalar için olduğu kadar diğer aile bireylerinin izlemi açısından da önemlidir. Ayrıca bu tümörlerin 5-florourasil bazlı tedaviye kötü yanıt verdiğinin gözlenmesi, çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar olmakla birlikte hastanın tedavisinin programlanmasında da etkili olabilecek gibi görünmektedir (19).

Serimizde izlenen 7 medüller karsinom olgusu büyük oranda sağ kolon yerleşimli, ekspansif büyüme paternine sahip, Crohn-benzeri lenfoid reaksiyon ve TIL gösteren tümörlerle karakterli olup, LVI'nin daha düşük oranda olması, PNI, kirli nekroz ve tümör "budding"inin ise hiç

olmayışı önemli özellikleri olarak ortaya çıkmaktadır.

Medüller karsinom ve MSI ilişkili tümörlerin tespiti, gerek prognostik değeri, gerek Lynch sendromu ile ilişkisi gerek de son yıllarda ortaya konan tedavi yanıtı üzerindeki etkileri nedeniyle hem klinisyenler hem de patologlar açısından önem kazanmaktadır. Bu tümörlerin sıklıkla görüldüğü sağ kolon tümörlerinde ülkemizde de son yıllarda görülen artış (20) günlük pratiğimizde bu tümörlerle gelecekte daha sık karşılaşılabilceğini düşündürmektedir. Çalışmamız önemli klinik, prognostik yansımaları olabilecek bu tümör grubuna ilişkin farkındalığın artırılması amacıyla sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, 4th edition. IARC Press: Lyon 2010
2. Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics: Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Pres, 2000.
3. Greenson JK, Bonner JD, Ben-Yzhak O, et al. Phenotype of microsatellite unstable colorectal carcinomas: Well-differentiated and focally mucinous tumors and the absence of dirty necrosis correlate with microsatellite instability. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:563-70.
4. Zlobec I, Lugli A. Invasive front of colorectal cancer: dynamic interface of pro-/anti-tumor factors. *World J Gastroenterol* 2009; 15:5898-906.
5. Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Path Lab Med* 2009; 133:1539-51.
6. Kevans D, Wang LM, Sheahan K, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) protein expression in a cohort of stage II colorectal cancer patients with characterized tumor budding and mismatch repair protein status. *Int J Surg Pathol* 2011;19:751-60.
7. Thirunavukarasu P, Sathaiah M, Singla S, et al. Medullary carcinoma of the large intestine: a population based analysis *Int J Oncol* 2010;37:901-7.
8. Nguyen J, Coppola D, Shan Y, Zhang L. Poorly differentiated medullary carcinoma of the colon with an unusual phenotypic profile mimicking high grade large cell lymphoma - a unique case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7:828-34.
9. Wick MR, Vitsky JL, Ritter JH, et al. Sporadic medullary carcinoma of the colon. A clinicopathologic comparison with nonhereditary poorly differentiated enteric-type adenocarcinoma and neuroendocrine colorectal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:56-65.
10. Karran P. Microsatellite instability and DNA mismatch repair in human cancer. *Semin Cancer Biol* 1996;7:15-24.
11. Whitehall V, Leggett B. Microsatellite instability: detection and management in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 26:1697-9.
12. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116:1453-6.
13. Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol* 1994; 145:148-56.
14. Alexander J, Watanabe T, Wu TT et al. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability. *Am J Pathol* 2001; 158:527-35.
15. Smyrk TC, Lynch HT, Watson PA, et al. Histologic features of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. In: Utsunomiya J, HT Lynch, eds. Hereditary colorectal cancer. Tokyo. Springer-Verlag 1990;357-62.
16. Joost P, Bendahl PO, Halvarsson B, et al. Efficient and reproducible identification of mismatch repair deficient coloncancer: validation of the MMR index and comparison with other predictive models. *BMC Clin Pathol* 2013; 13:33.
17. Umar A, Bolan CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:261-8.
18. Chapusot C, Martin L, Bouvier AM, et al. Microsatellite instability and intratumoural heterogeneity in 100 right-sided sporadic colon carcinomas. *Br J Cancer* 2002; 87:400-4.
19. Sinicrope FA. DNA mismatch repair and adjuvant chemotherapy in sporadic colon cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7:174-7.
20. Seydaoğlu G, Özer B, Arpacı N, et al. Trends in colorectal cancer by subsite, age, and gender over a 15-year period in Adana, Turkey: 1993-2008. *Turk J Gastroenterol* 2013; 24:521-31.