



Prognostic Significance of Lymphovascular and Perivascular Invasion in Colon Cancer

Lenfovasküler ve Perivasküler İnvazyonun Kolon Kanserinde Prognostik Önemi

Kolon Kanserinde Prognostik Faktörler / Prognostic Factors in Colon Cancer

Dinç Süren¹, Mustafa Yıldırım², Ruksan Elal¹, Mustafa Yıldız², Cem Sezer¹, Nurullah Bülbüller³, Ramazan Eryılmaz⁴, Arsenal Sezgin Alikanoğlu¹
¹Patoloji Kliniği, ²Tıbbi Onkoloji Kliniği, ³2. Genel Cerrahi Kliniği, ⁴1. Genel Cerrahi Kliniği, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya, Türkiye

Bu çalışma 4.Tıbbi Onkoloji, Antalya. 2012'de poster olarak sunulmuş ve Kongresi Bildiri Kitabı s:222'de basılmıştır.

Özet

Amaç: Kolorektal karsinomların prognozunu belirlemeye yönelik yapılan çalışmalar popülarlığını kaybetmemektedir. Bu çalışmada kolon kanserinde bağımsız prognostik faktör oldukları bilinen lenf nodu metastazı, perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyonun önemi ve birbirleriyle ilişkisini araştırdık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 32'si (%36) kadın, 57'si (%64) erkek toplam 89 hasta alındı. Hastalara ait hematoksilen ve eozin boyalı preparatlar iki patoloj tarafından yeniden değerlendirildi. **Bulgular:** Lenfositik yanıt 26 hastada (%29,2), perinöral invazyon 30 hastada (%33,7), lenfovasküler invazyon ise 59 hastada (%66,3) saptandı. Lenf nodu metastazı ve lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. ($P<0,001$). Perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı arasında da anlamlı ilişki saptandı. ($p:0,015$). **Tartışma:** Lenf nodu tutulumu kolorektal karsinomda tedavi yöntemi belirleyen en önemli prognostik faktördür. Lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon saptanmasının hastalığın prognozunu belirleme yanında lenf nodu metastazı potansiyelini de gösterebilir. Böylece radikal cerrahi öncesi kolonoskopik biyopsi materyalinde bu faktörlerin belirlenmesi lenf nodu diseksiyon genişliğinin planlanmasında da faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler

Perinöral İnvazyon; Lenfovasküler İnvazyon; Kolon Kanseri; Prognoz; Metastaz

Abstract

Aim: Researches carried out to predict the prognosis of colorectal cancers are still popular. In recent years, the significance of independent prognostic factors such as lymph node metastasis, perineural invasion and lymphovascular invasion and other potential prognostic factors is better understood. In our study we searched the relationship between these factors and their significance. **Material and Method:** A total of 89 patients were included in this study. There were 32 (%36) females and 57 (%64) males. Hematoxylin & Eosine stained slides prepared from tissues obtained from these patients were re-evaluated by two pathologists. **Results:** Lymphocytic reaction was observed in 26 (29.2 %) patients, perineural invasion in 30 (33.7 %) patients and lymphovascular invasion in 59 (66.3 %) patients. The relationship between LNM and LVI was found statistically significant ($P<0,005$). A statistically significant relationship was also found between PNI and LNM. ($p:0,015$) **Discussion:** Lymph node status is the most important prognostic factor in determining the treatment method for colorectal cancer. Establishing LVI and PNI can help predicting prognosis and also the potential of LNM. Thus, assessing these parameters in colonoscopic biopsies performed prior to radical surgical treatment, may be useful in planning the extensiveness of lymph node dissection.

Keywords

Perineural Invasion; Lymphovascular Invasion; Colon Cancer; Prognosis; Metastasis

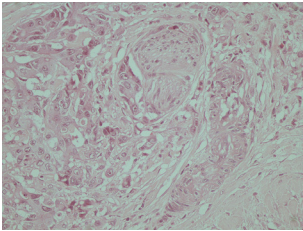
Giriş

Kolon kanserinin prognozunu öngörebilme amaçlı yapılan çalışmalar popülerliğini kaybetmemektedir. AJCC'ın (American Joint Committee on Cancer) 7. baskısında daha önceden prognostik faktör olarak kabul edilen lenf nodu metastazı, preoperatif CEA yüksekliğine, tümör depozitleri (rezidü lenf nodu özellikleri taşımayan ve karsinomun infiltratif sınırıyla devamlılığı olmayan satellit tümör depozitleri), neoadjuvan kemoterapiye karşı tümör regresyonu, sirküferensiyel cerrahi sınır (cerrahi rezeksiyon alanına en yakın tümörün mm olarak uzaklığı), mikrosatelit instabilite (MSİ), perinöral invazyon (PNİ), lenfovasküler invazyon (LVİ), KRAS mutasyon durumunda eklenmiştir (Tablo 1) [1].

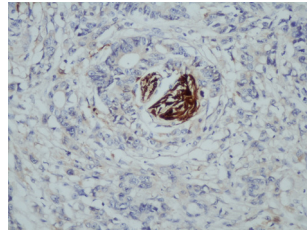
Bu çalışmada kolon kanserinde bağımsız prognostik faktör oldukları bilinen lenf nodu metastazı, perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyonun önemi ve birbirleriyle ilişkisini araştırdık.

Tablo 1. AJCC'ye göre patolojik prognostik faktörler

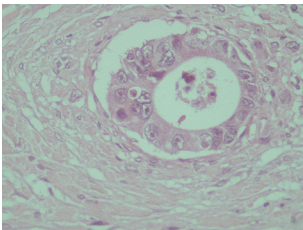
Preoperatif CEA yüksekliği
Tümör depozitleri
Neoadjuvan tedaviye yanıt olarak tümör regresyonu
Sirküferensiyel cerrahi sınır
Mikrosatelit insitabilite
Perinöral invazyon
Lenfovasküler invazyon
K-ras mutasyon durumu



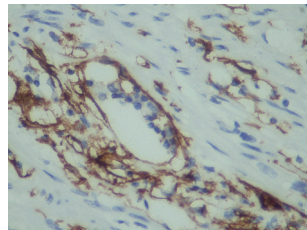
Resim 1. Perinöral İnvazyon H&Ex200



Resim 2. Perinöral İnvazyon S100x200



Resim 3. Vasküler İnvazyon H&Ex200



Resim 4. Vasküler İnvazyon CD34x200

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 2008-2011 yılları arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde histopatolojik olarak tanı konulan kolorektal kanserli olgular alındı. Hasta dosyalarından geriye dönük taranarak hastaya ait demografik bilgiler elde edildi. Hastalara ait hematoksilen ve eozin boyalı preparatlar iki patolog (DS/RE) tarafından yeniden değerlendirildi. Bulguyu kesinleştirme amaçlı, PNİ şüphesi bulunan odaklar nöronal belirteç olan S-100 antikoruna ile LVİ şüpheli alanlar ise endotelial belirteç olan CD34 antikoruna ile de boyanarak kesin olarak invazyon olup olmadığı saptandı (Resim1-4).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 15.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. LVİ, LNM, PNİ saptanan ve saptanmayan gruplar arasındaki ilişkiler yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri kullanılarak araştırıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 32'si (%36) kadın, 57'si (%64) erkek toplam 89 hasta alındı. Hastaların yaşı $60,3 \pm 13,1$ olarak bulundu (Tablo 2). Hastaların 73'ünde (%82) konvansiyonel adenokarsinom, 13'ünde müsinöz adenokarsinom, 3 (%3,4) hastada ise taşlı yüzük hücreli karsinom tespit edildi. Evrelerine göre hastalar; 3 hasta (%3,4) evre 1, 28 hasta (%31,5) evre 2, 50 hasta (%56,2) evre 3, 8 hasta (%9) evre 4 olarak değerlendirildi. Grade 1 karsinom 10 hastada (%11,2), grade 2 karsinom 66 hastada (%74,2), grade 3 karsinom ise 13 hastada (%14,6) saptandı.

Tablo 2. Hastaların Genel Özellikleri

	Ortalama,Standart Sapma	Medyan
YAŞ	$60,3 \pm 13,3$	62
BUN(MG/DL)	$14,3 \pm 5,2$	13
CRE(MG/DL)	$0,78 \pm 0,2$	0,8
AST(U/L)	$24,6 \pm 23,4$	19
ALT(U/L)	$20,9 \pm 16,4$	16
LDH(U/L)	$201 \pm 70,1$	182
WBC(103/mm ³)	$8,096 \pm 5,558$	7,115
PLT(103/mm ³)	$270,27 \pm 106,7$	242
HB(G/DL)	$12,3 \pm 1,4$	12,1

Lenfositik yanıt 26 hastada (%29,2), perinöral invazyon 30 hastada (%33,7), lenfovasküler invazyon ise 59 hastada (%66,3) saptandı. Tümöre karşı lenfositik yanıt saptanan grupta 21'i (%80) adenokarsinom, 20'si (%76,9) grade 2 idi, 8'inde (%30) PNİ, 15'inde (%57) LVİ pozitif olarak saptandı. LNM 35 hastada (%39,3) saptanmazken; 48 hastada (%53,9) LNM saptandı. LNM ile grade, lenfositik yanıt, invazyon derinliği arasında sırasıyla $p:0,261$, $p:0,329$, $p:0,724$ olarak saptandı. LNM ve LVİ arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. ($P < 0,005$). LVİ-pozitif grubun %80'inde LNM tespit edilirken; LVİ-negatif grubun 14'ünde LNM izlendi. PNİ ve LNM arasında da anlamlı ilişki saptandı. ($p:0,015$). PNİ-pozitif grupta %75 oranında LNM tutulumu varken; PNİ-negatif grupta bu oran %48,12 olarak bulundu.

Tartışma

Literatürde kolon kanserinde prognozu belirlemeye yönelik çalışmalar popülerliğini korumaktadır ve çok sayıda parametre şu ana kadar araştırılmıştır. Bu parametrelerin çoğu prognoz ile ilişkili olup istatistiksel çalışmalarda bağımsız değişken olarak görünmektedir. Günümüzde anatomik evreleme halen prognozu belirleyen en temel noktadır.

Tümör makroskopik görünümüne göre değerlendirildiğinde, polipoid kanserlere kıyasla sesil ve ülserli tümörlerde prognoz daha kötü olduğu bilinmektedir. Histopatolojik olarak barsak duvarı boyunca derin infiltrasyon, zayıf differansiasyon, taşlı yüzük hücreli, müsinöz, adenoskuamöz, küçük hücreli ve anaplastik karsinom gibi tiplerde prognoz kötüdür [2]. Mikroasiner büyüme

paterni (küçük, göreceli olarak düzenli) azalmış sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur [3].

Tümör invazyon derinliği ve LNM prognozu belirlemede en önemli faktörler olmakla birlikte, primer tümöre oldukça uzak ve mezenterik marjine yakın çok sayıda metastatik lenf nodülünün olması kötü prognoz ile ilişkilidir. İmmünohistokimyasal veya moleküler yöntemler ile saptanan mikrometastaz varlığının prognostik önemi halen tartışmalıdır [4]. Bir çalışmada H&E düzeyinde LNM negatif olan hastalarda sentinel lenf nodundan hazırlanan çok sayıda seri kesite keratin immünohistokimyası uygulanmış ve %39'unda mikrometastaz ve izole tümör hücresi saptanmıştır [5]. Ancak özel yöntemler ile saptanabilen ve biyolojik önemi net olarak bilinmeyen bu küçük tümör odaklarının gösterilmesinin, gereksiz yere hastalığın evresinin arttırdığını düşünenler baskın görünmektedir [6]. Evre 2 hastalarda yetersiz lenf nodu örnekleme risk faktörü olarak kabul edilmektedir [7]. Histolojik olarak LVİ tanısı için gerekli bulgular tümör hücrelerinin endotel ile dōşeli boşlukta olması veya elastik lamina ile çevrenmesidir. CAP (College of American Pathologists) tümörlü her bloğun LVİ açısından dikkatlice araştırılmasını önermektedir. LVİ varlığının saptanması için seri kesit hazırlanması ve özel immünohistokimyasal tetkiklerin kullanılması konusu hakkında veriler yetersizdir [8].

Literatürde LVİ-pozitif ve negatif grupta karaciğer, akciğer, periton ve kemik metastazı arasında anlamlı fark yokken, LVİ-pozitif grupta sistemik lenf nodlarına yayılım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca bu grupta cerrahi sonrası lenf nodu rekürrensi de daha sık görülmüştür [9]. Çalışmamızda LVİ ve LNM arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. ($P<0,005$). LVİ-pozitif grubun %80'inde lenf nodu tutulumu tespit ederken; LVİ-negatif grubun 14'ünde lenf nodu tutulumu tespit ettik. Bu bulgu yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılmış ve NO olan kolorektal karsinomlu hastalarda prognozu predikte edebilecek değer olarak görünmektedir.

Tümör stromasının neovaskülarizasyonu, tümör büyümesini desteklemesi açısından önemlidir ve yüksek derecede küçük damar dansitesi kötü prognostik bulgu olarak kabul edilmektedir [10]. Polimorfonükleer lökosit, özellikle eozinofil lökosit, lenfosit, plazma hücresi, mast hücresi ve histiyositik infiltrasyonun yanı sıra belirgin dezmoplazi daha iyi prognoz ile ilişkilidir [11]. Biz çalışmamızda tümöre karşı lenfositik yanıtı 26 hastada (%29,2) saptadık.

PNİ tümör hücrelerinin perinöral boşluğu invaze etmesiyle karakterizedir. Liebig ve ark. [12] 249 hastalı çalışmalarında kolon kanserinde %30, rektum kanserinde ise %19 oranında PNİ saptamışlardır. PNİ ile yüksek tümör evresi, derecesi ve eşlik eden tümör metastazı parametreleri arasında anlamlı istatistiksel bağ bulmuşlardır. Ayrıca PNI kanser spesifik sağ kalım ve hastaliksiz dönem için bağımsız prediktör faktör olduğunu göstermişlerdir. Poeschl ve ark. [13] ise yine geniş serili çalışmalarında %15 oranında PNİ saptamıştır. Hastalık ilerlemesi PNİ-pozitif grupta 90% oranındayken, PNİ-negatif grupta ise %32 oranındadır. 5 yıl hastaliksiz sağ kalım PNİ-pozitif grupta %11, PNI-negatif grupta %68, 5 yıl kanser spesifik sağkalım oranı PNİ-pozitif ve negatif tümörlerde sırasıyla %26 ve %72 dir. Sonuç olarak PNİ hastalık ilerlemesi ve kanser spesifik sağ kalım için bağımsız prediktör faktör olarak bulunmuştur. Biz çalışmamızda PNİ ve LNM arasında da anlamlı ilişki saptadık ($p:0,015$). PNİ-pozitif

grupta %75 oranında LNM varken; PNİ-negatif grupta ise bu oran %48,12 olarak bulundu. PNI-pozitif grupta artmış nodal tutulum, daha ileri evre ve dolayısıyla daha kötü prognozla ilişkilili görünmektedir.

Şimdiye kadar tariflenen bulgular tümör prognozu ile ilişkili olmakla birlikte istatistiksel çalışmalarda bağımsız değişken olarak görünmektedir. Şu anda anatomik evreleme halen temel noktadır Lenf nodu tutulumu kolorektal karsinomda tedavi yöntemi belirleyen en önemli prognostik faktördür. Lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon saptanmasının hastalığın prognozunu belirleme yanında lenf nodu metastazı potansiyelini de gösterebilir. Böylece radikal cerrahi öncesi kolonoskopik biyopsi materyalinde bu faktörlerin belirlenmesi lenf nodu diseksiyon genişliğinin planlanmasında da faydalı olabilir.

Kaynaklar

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual. 7th edition. New York: Springer; 2010. p.151.
2. Cerottini JP, Caplin S, Pampallona S, Givel JC. Prognostic factors in colorectal cancer. *Oncol Rep* 1999;6: 409-414.
3. Whittaker MA, Carr NJ, Midwinter MJ, Badham DP, Higgins B. Acinar morphology in colorectal cancer is associated with survival but is not an independent prognostic variable. *Histopathology* 1999;36: 440-443.
4. Calaluce R. Micrometastasis in colorectal carcinoma: a review. *J Surg Oncol* 1998;67: 194-202.
5. Bembek A, Schneider U, Gretschel S, Fischer J, Schlag PM. Detection of lymph node micrometastases and isolated tumor cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes of colon cancer patients. *World J Surg*. 2005;29(9):1172-5.
6. Nash GM, Row D, Weiss A, Shia J, Guillem JG, Paty PB, et al. Isolated tumor cells in lymph nodes are not a prognostic marker for patients with stage I and stage II colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93:13.
7. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:433.
8. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:979.
9. Lim SB, Yu CS, Jang SJ, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Prognostic significance of lymphovascular invasion in sporadic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010 ;53(4):377-84.
10. Vermeulen PB, van der Eynden GG, Huget P, Goovaerts G, Weyler J, Lardon F, et al. . Prospective study of intratumoral microvessel density, p53 expression and survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999;79: 316-322.
11. Nielsen HJ, Hansen U, Christensen IJ, Reimert CM, Brunner N, Moesgaard F. Independent prognostic value of eosinophil and mast cell infiltration in colorectal cancer tissue. *J Pathol* 1999;189: 487-495.
12. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5131-5137.
13. Poeschl EM, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, et al. C. Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 20;28(21):358-60