# 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 Süren[1], Mustafa Yıldırım[2], Ruksan Elal[1], Mustafa Yıldız[2], Cem Sezer[1], Nurullah Bülbüller[3], Ramazan Eryılmaz[4], Arsenal Sezgin Alikanoğlu[1]
[1]Patoloji Kliniği, [2]Tıbbi Onkoloji Kliniği, [3]2. Genel Cerrahi Kliniği, [4]1. 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 popülerliğini 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 patolog tarafından yeniden değerlendi. 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-evaluted 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 kolonoscopic 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

DOI: 10.4328/JCAM.1034 Received: 19.04.2012 Accepted: 13.05.2012 Printed: 01.07.2013 J Clin Anal Med 2013;4(4):258-260
Corresponding Author: Mustafa Yıldırım, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Varlik Mah. Kazim Karabekir Cad. Soguksu, 07050, Antalya, Türkiye. GSM: +905333948252 F.: +90 2422494402 E-Mail: mustafayildirim7@yahoo.com

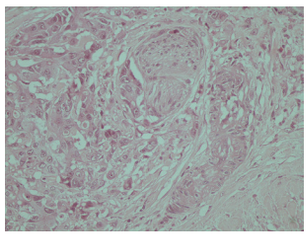
## Giriş

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, sirkümferensiyal cerrahi sınır (cerrahi rezeksiyon alanına en yakın tümörün mm olarak uzaklığı), mikrosatellit instabilite (MSİ), perinöral invazyon (PNİ), lenfovasküler invazyon (LVİ), KRAS mutasyon durumuda eklenmiştir (Tablo 1) [1].

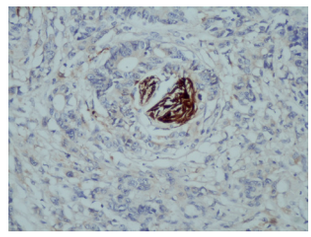
Bu çalışmada kolon kanserinde bağımsız prognostik faktör oldukları bilinen lenf nodu metastazı, perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyonun önemi ve birbirleriyle ilişkisini araştırdık.

Tablo 1. AJCC'ye göre patolojik prognostik faktörler

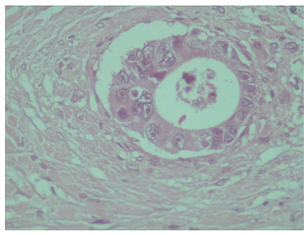
| |
|---|
| Preoperatif CEA yüksekliği |
| Tümör depozitleri |
| Neoadjuvan tedaviye yanıt olarak tümör regresyonu |
| Sirkümferensiyel cerrahi sınır |
| Mikrosatelit insitabilite |
| Perinöral invazyon |
| Lenfovasküler invazyon |
| K-ras mutasyon durumu |



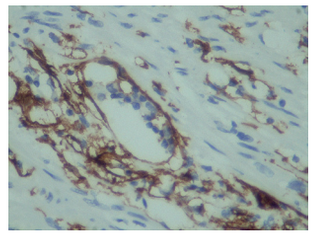
Resim 1. Perinöral İnvazyon H&Ex200



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 antikoru ile LVİ şüpheli alanlar ise endotelyal belirteç olan CD34 antikoru ile de boyanarak kesin olarak invazyon olup olmadığı saptandı (Resim1-4).

### *İstatiksel Analiz*

İstatiksel 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 istatiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerelendirildi.

## Bulgular

Çalışmaya 32'si (%36) kadın, 57'si (%64) erkek toplam 89 hasta alındı. Hastaların yaşı 60,3±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±13,3 | 62 |
| BUN(MG/DL) | 14,3 ± 5,2 | 13 |
| CRE(MG/DL) | 0,78±0,2 | 0,8 |
| AST(U/L) | 24,6 ± 23,4 | 19 |
| ALT(U/L) | 20,9± 16,4 | 16 |
| LDH(U/L) | 201±70,1 | 182 |
| WBC(103/mm3) | 8,096±5,558 | 7,115 |
| PLT(103/mm3) | 270,27±106,7 | 242 |
| HB(G/DL) | 12,3 ± 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 ülsere tümörlerde prognozun 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 örneklemesi risk faktörü olarak kabul edilmektedir [7]. Histolojik olarak LVİ tanısı için gerekli bulgular tümör hücrelerinin endotel ile döşeli boşlukta olması veya elastik lamina ile çevrelenmesidir. 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 rekürürensi 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 N0 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 çalışmamamızda 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 parametrileri arasında anlamlı istatistiksel bağ bulmuşlardır. Ayrıca PNI kanser spesifik sağ kalım ve hastalıksız dönem için bağımsız prediktör faktör olduğunu göstermişlerdir. Poescl 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 hastalıksız 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. PNİ-pozitif grupta artmış nodal tutulum, daha ileri evre ve dolayısıya daha kötü prognozla ilişkili 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 asscoiated 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. Bembenek 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