

Kolon Kanserlerinde Lenf Nodu Metastazını Etkileyen Faktörler

The Risk Factors That Increase Lymph Node Metastasis in Colon Carcinoma

ALİ AKTEKİN¹, PEMBEGÜL GÜNEŞ², TOLGA MÜFTÜOĞLU¹, GÜNAY GÜRLEYİK¹, ABDULLAH SAĞLAM¹

¹Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 4. Genel Cerrahi Servisi, ²Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, İstanbul

ÖZET

Amaç: Kolon kanserlerinde lenf nodu metastazı adjuvan kemoterapi verilmesini belirleyen prognostik faktördür. Bu amaçla kolon kanserinde lenf nodu tutulumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi.

Materyal ve Metod: 01 Haziran 2005 ve 30 Mayıs 2008 yılları arasında çekumdan sigmoid kolona kadar olan bölgede kolon kanseri olan ve küratif tedavi amacı ile cerrahi uygulanan 37 hastanın demografik özellikleri ve histopatoloji raporları incelendi. Yaş, cinsiyet, tümörün lokalizasyonu ve boyutu, senkron tümör varlığı, lenfovasküler invazyon, histolojik grade, lenfositik infiltrasyon, perinöral invazyon ve çıkartılan lenf nodu sayısı incelendi.

Bulgular: Hastaların 15'inde (%40.5) lenf nodu metastazı saptandı. İncelenen veriler arasında lenfovasküler invazyonun lenf nodu metastazını belirgin olarak artıran

ABSTRACT

Purpose: Lymph node metastasis is the leading prognostic factor to decide for adjuvant therapy. The purpose of this study was to evaluate the risk factors of lymph node metastasis in patients with colon carcinomas.

Material and Methods: A review was performed on 37 patients who underwent curative resection for colon carcinoma between June 01 2005 and May 31 2008. The following clinic and pathologic variables were evaluated: sex, age, location and size of the tumor, presence of synchronous carcinoma, lymphovascular invasion, histologic grade, lymphocytic invasion, perineural invasion and number of the dissected lymph nodes.

Results: Lymph node metastases were present in 15 (40.5%) of the patients. Presence of lymphovascular invasion was the significant risk factor for lymph node metastasis. Although perineural invasion seems to

Başvuru Tarihi: 11.08.2009, Kabul Tarihi: 16.10.2009

✉ Dr. Ali Aktekin

Haydarpaşa Numune Hastanesi, 4. Genel Cerrahi Servisi

Üsküdar İstanbul-Türkiye

Tel: 0216.3454680, 0532.5987207

e-mail: aliatekin@turk.net

Kolon Rektum Hast Derg 2009;19:172-177

istatistiksel anlamlı faktörler olduğu saptandı. Perinöral invazyon, çok verili analizde lenf nodu metastazını artıran faktör olarak anlamlı görülse de, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Lenfovasküler invazyon, kolon kanserlerinde lenf nodu metastazını artıran risk faktörüdür. Büyük olasılıkla perinöral invazyon, lenf nodu metastazını etkileyebilecek diğer faktördür.

Anahtar kelimeler: Kolon kanseri, Lenf nodu metastazi

Giriş

Kolon kanserleri, gastrointestinal sistemde görülen en sık tümörler olup, kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerinden biridir. Kolon adenokarsinomları, her yıl dünyada 1 milyon insanı etkilemektedir.¹ Kolon kanserlerinde ölüm daha çok metastatik yayılıma bağlı olduğundan, primer tümörün rezeksiyonu yanında vasküler anatomiye uygun olarak lenfatik drenajın olduğu lenfoareolar dokunun da rezeksiyonu gerekmektedir. Bu nedenle lenf nodu metastaz (LNM) riskini artıran faktörlerin bilinmesi önem taşımaktadır. Yaş, kötü differansiyasyon, lenfovasküler invazyon, yakın veya bitişik cerrahi sınır, düz veya deprese lezyonlar, invazyon derinliği ve tümörün invazyon yaptığı yöne doğru tomurcuklanarak ilerlemesi, LNM riskini artırmaktadır.^{2,3} Son yıllarda, kanser cerrahisinde organ koruyabilmek için, etkinlikleri eşit olduğu takdirde, daha kısıtlı cerrahinin uygulanması gerektiği önerilmektedir. Kanser cerrahisi planlarken, lenfadenektominin genişliği, onkolojik tedavi açısından önem taşıması nedeni ile, daha kısıtlı cerrahiler olan lokal eksizyon veya endoskopik rezeksiyon yapılacak hastalar seçilirken tereddütler yaşanmaktadır. Radikal cerrahi yapılmadan metastatik lenf nodu varlığından emin olunamayacaktır. Ameliyat öncesi lenfatik yayılım varlığı tahmin edilirse, hasta için en uygun cerrahi planlanabilir. Preoperatif değerlendirmeler, rezeksiyon materyaline ait histopatolojik veriler ile uyumluluk göstermeyebilir.^{4,5} Çalışmamız, kolon kanserlerinde LNM'ını etkileyecek risk faktörlerini tespit ederek, lokal eksizyon veya endoskopik rezeksiyondan fayda görebilecek ve LNM olamayacağı için kemoterapiden fayda göremeyecek hastaları belirleyebilmek için planlandı.

increase lymph node metastases with multivariate analysis, it is not statistically significant.

Coclusion: Lymphovascular invasion is the risk factor for lymph node metastasis in colon carcinoma. Probably, perinueral invasion is another factor that increases the lymph node metastases.

Key words: Colon carcinoma, Lymph node metastasis

Materyal ve Yöntem

01 Haziran 2005 ve 30 Mayıs 2008 yılları arasında, kolonda adenokarsinom nedeni ile küratif tedavi amaçlı cerrahi uygulanan 37 hastanın ameliyat öncesi demografik özellikleri ve hemotoksilen-eosin ile boyandıktan sonra hazırlanan patoloji raporları incelendi. Gruplarda yaş, cinsiyet, tümörün lokalizasyonu ve boyutu, senkron tümör varlığı, lenfovasküler invazyon, differansiyasyon derecesi, lenfositik infiltrasyon, perinöral invazyon, çıkartılan lenf nodu sayısı değerlendirildi. Veriler bilgisayar ortamında Ki-kare, Mann-Whitney U ve Fisher testleri ile değerlendirildi. Patolojik veriler çok değişkenli analiz ile incelenerek lojistik regresyon modeli uygulandı. 'p' değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Veriler incelendiğinde, 37 hastanın sadece 15'inde (%40.5) LNM saptanırken 22 hastada (%59.5) LNM olmadığı görüldü. Hastaların ortalama yaşı LNM olanlarda 70.2 ve olmayanlarda 61.7 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.119). Cinsiyetin LNM artırmadığı görülmekle birlikte LNM olan (7/8) ve olmayan (14/8) her iki grupta erkek sayısının fazla olduğu görüldü. Tümörün kolondaki lokalizasyonunun LNM etkilemediği gözlemlendi (p=0.571). Her ne kadar tümör boyutları LNM olan grupta daha büyük olmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.988). Senkron tümör varlığı LNM'ını artırmadığı görüldü (p=1.000). Her iki grupta ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 18 ve 21 idi (p=0.366). Her iki grupta tümörlerin çoğunlukla iyi-orta derece diferansiye olduğu görüldü (13/2 ve 21/1, p=0.366). Peritümöral lenfositik infiltrasyon, LNM olan grupta

daha fazla olduğu görülmekle birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.315$). Ayrıca perinöral invazyonun varlığının LNM'ini etkilemediği görüldü ($p=0.295$) (Tablo 1). İncelenen veriler arasında lenfovasküler invazyon varlığının, LNM etkileyen en önemli özellik olduğu

görüldü. LNM olan hastaların %86'sında lenfovasküler invazyon olduğu görülürken, olmayanların sadece %14'ünde lenfovasküler invazyon saptandı. Her iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$) (Tablo 1).

Tablo 1. Kolon kanserinde lenf nodu metastazını etkileyen faktörler.

	Lenf nodu metastazı			
	Var	Yok	p	
	22 (%59.5)	15 (%40.5)		
Yaş (yıl) (standart sapma)	70.2 (13.2)	61.7 (14.5)	0.39	(Mann-Witney U testi)
Cinsiyet				
Erkek (%)	7 (46.7)	14 (63.6)	0.306	(Ki-kare testi)
Kadın (%)	8 (36.4)	8 (53.3)		
Lokalizasyon				
Sağ kolon (%)	9 (72.7)	16 (72.7)	0.571	(Ki-kare testi)
Sol kolon (%)	4 (26.7)	5 (22.7)		
Transvers kolon (%)	2 (13.3)	1 (4.5)		
Senkron Tümör Varlığı				
Var (%)	1 (6.7)	2 (9.1)	1.000	(Fisher testi)
Yok (%)	14 (93.3)	20 (90.9)		
Tümör çapı (cm) (standart sapma)	7.4 (4.2)	6.9 (3.0)	0.988	(Mann-Whitney U testi)
Çıkarılan lenf nodu sayısı (standart sapma)	18.6 (9.2)	21.8 (10.5)	0.366	(Mann-Whitney U testi)
Diferansiyasyon derecesi				
İyi-orta (%)	13 (86.7)	21 (95.5)	0.554	(Fisher testi)
Kötü (%)	2 (13.3)	1 (4.5)		
Lenfositik infiltrasyon				
Var (%)	10 (50.0)	11 (50.0)	0.315	(Ki-kare testi)
Yok (%)	5 (33.3)	11 (66.7)		
Lenfovasküler invazyon				
Var (%)	13 (86.7)	4 (18.2)	<0.001	(Ki-kare testi)
Yok (%)	2 (13.3)	18 (81.8)		
Perinöral invazyon				
Var (%)	6 (40.0)	5 (22.7)	0.295	(Fisher testi)
Yok (%)	9 (60.0)	17 (77.3)		

$p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı, parantez içinde % ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Patolojik veriler çok değişkenli analiz ile incelendiğinde, tümör çapının, çıkartılan lenf nodu sayısının, diferansiyasyonun ve lenfositik infiltrasyonun LNM'ını artırmadığı görüldü. Perinöral invazyon varlığı, LNM'ını 8 kat kadar artırdığı görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı

bulunmadı (Odds ratio=8.180, p=0.130). Çok değişkenli analizde lenfovasküler invazyonun istatistiksel anlamlı olarak LNM'ını 76 kat kadar artırdığı görüldü (Odds ratio=76.140, p=0.001) (Tablo 2).

Tablo 2. Kolon kanserlerinde patolojik özelliklerin lenf nodu metastazı üzerine etkisinin çok değişkenli analiz ile incelenmesi.

	B	Sig.	Odds ratio	%95.0 Güven aralığı	
				Alt	Üst
Tümör çapı	-0.072	0.704	0.931	0.643	1.347
Çıkartılan lenf nodu sayısı	0.006	0.928	1.006	0.882	1.148
Diferansiyasyon	-0.408	0.832	0.665	0.015	28.668
Lenfositik infiltrasyon	-0.719	0.525	0.487	0.053	4.481
Lenfovasküler invazyon	4.333	0.001	76.140	5.271	1099.806
Perinöral invazyon	2.102	0.130	8.180	0.537	124.658

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Tartışma

Kolon kanserlerinde, LNM varlığı yaşam süresini %30 azaltmaktadır. İlerleyen teknolojik yöntemler ile kolon kanserleri daha erken evrede yakalanmakta, lokal eksizyon veya endoskopik rezeksiyon ile tedavi edilmektedir. Polip üzerinde gelişen ve submukozal invazyon gösteren tümörlerde olduğu gibi, erken evre rektum kanserleri, transanal rezeksiyon gibi daha kısıtlı cerrahiler ile tedavi edilmektedir. Endoskopik olarak tedavi edilen, histopatolojik submukozal invazyon varlığı kanıtlanan olgularda tedavinin tamamlanması için tekrar ameliyat edilmeleri gerekmektedir. Bu tümörlerin sadece %10'unun LNM yaptığı gerçeği göz önüne alınırsa, hastaların %90'ına gereksiz ek tedavi yapılmaktadır.^{6,7} Bu hastalarda, preoperatif olarak LNM olmadığı bilinirse, gereksiz ikinci bir operasyondan kaçınılmış olunacaktır. Rezeksiyon temel tedavi olmakla birlikte, adjuvant kemoterapi yüksek riskli hastalarda nüks insidansını %40-50 azaltmaktadır. Ancak, kemoterapetik ilaçlar periferik nöropatiye ve %40 oranında grade 3-4 nötropeniye neden olmaktadır.^{8,9} LNM olasılığı düşük olan grup saptandığında, hastalar kemoterapinin morbiditelerinden korunmuş olacaktır. Yapılan daha kısıtlı minimal cerrahi sonrası LNM olasılığının bilinmesi, ikinci cerrahi müdahaleyi ve adjuvan tedaviyi planlamada yardımcı olacaktır.

Yaptığımız çalışmada, lenfovasküler invazyon varlığının LNM etkileyen faktör olduğu saptandı. LNM olan hastaların %86'sında, olmayanların ise sadece %14'ünde lenfovasküler invazyon tespit edildi. Minimal cerrahi yapılan hastalarda, lenfovasküler invazyon görüldüğünde, LNM olma ihtimali yüksek olacağı görülmektedir. Özellikle Yamamoto ve arkadaşları başta olmak üzere kolorektal kanserlerde LNM etkileyen faktörleri inceleyen çalışmalarda da lenfovasküler invazyonun en önemli faktör olduğu bulunmuştur.^{2,6,10-12} Bu sonuçlar ile lenfovasküler invazyon görülmeyen hastalarda LNM ihtimali düşük olacağından, endoskopik rezeksiyon yapılan hastalarda, lenfadenektomi yapılmayabilir veya kemoterapi uygulanmayabilir.

Çalışmamızda perinöral invazyon varlığı, LNM 8 kat artıran fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir faktör olarak bulundu. Shirouza ve ark.'nın yaptıkları çalışmalar başta olmak üzere, yapılan çalışmalarda, perinöral invazyonun daha çok hastalarda yaşam süresini etkileyen prognostik bir faktör olduğu bulunmuştur.¹³⁻¹⁸ Yapılan çalışmalarda yaşam süresini etkilediği ve çalışmamızda çok değişkenli analizde görüldüğü gibi, LNM etkileyen bir faktör olarak perinöral invazyon, lenfadenektomi veya kemoterapi kararı verileceği zaman değerlendirilmesi gereklidir.

Çalışmamızda yaş, tümör lokalizasyonu, differansiyasyon derecesi, peritümöral lenfositik infiltrasyonun LNM üzerine etkisi olmadığı görüldü. Bu faktörlerin çalışmamızda LNM artıran faktörler olarak görülmemesinin en önemli sebebi hasta sayımızın az olmasıdır. Hasta sayımız arttığı zaman bu faktörlerin bir kısmının LNM üzerine etkinliği daha açık olarak ortaya çıkacaktır. Bizim sonuçlarımıza göre tümör lokalizasyonun LNM artırmadığı gösterilse de, Nascimbeni *ve ark.* T1 tümörlerde özellikle rektumun distal 1/3 kısmını tutan tümörlerin LNM artıran faktör olduğunu göstermişlerdir.³ Bizim çalışmamızda kolorektal kanserlerde diferansiyasyonun LNM etkileyen bir faktör olmadığı gösterilmiştir. Ancak Saclarides *ve ark.* kötü diferansiyasyonun LNM etkileyen faktör olduğu göstermiştir.¹⁹ Buna ek olarak Wang *ve ark.* T1 kolorektal kanserlerde histolojik gradın, LNM artıran bir faktör olduğunu belirtmiştir.²⁰ Çalışmamızda, LNM olan hastaların yaklaşık %70'inde peritümöral lenfositik infiltrasyon mevcut iken, LNM olmayanların ise yaklaşık %50'sinde peritümöral lenfositik infiltrasyonu saptandı. Bu veriler ışığında, lenfositik infiltrasyonun LNM artıran istatistiksel olarak anlamlı bir faktör olmadığı sonucuna varıldı. Wang *ve ark.* T1 kolorektal kanserlerde peritümöral lenfositik yanıtın olmasının LNM artıran önemli bir faktör olduğunu belirtirken, aksine Egashira *ve ark.* lenfositik infiltrasyonun olmamasının LNM artıran bir faktör olduğunu bildirmişler.^{20,21} Literatürde LNM riskini artıran diğer faktörler incelendiğinde, Egashira *ve ark.* submukozal invazyon gösteren kanserlerde yaptıkları çalışmada,

kribriform tipte yapısal atipinin, LNM artıran faktör olduğunu belirtmişlerdir.²¹ Wang *ve ark.* T1 kolorektal kanserlerde tomurcuklanmanın, Saclarides *ve ark.* ise, mikrotübüler yapının %20'den fazla olmasının LNM artıran faktör olduğunu belirtmişlerdir.^{19,20} Yamamoto, Nascimbeni *ve ark.* T1 kolorektal kanserlerde submukozal invazyon derinliğinin (sm3) LNM riskini artıran faktör olduğunu bildirmişlerdir.^{3,12} Literatürdeki bu çalışmalar ışığında, histolojik grade, tümör lokalizasyonu, tümör invazyon derinliği, glandüler yapılarda tomurcuklanma, peritümöral lenfositik infiltrasyon, LNM etkileyebilecek faktörler olduğu görülmektedir. Histopatolojik incelemelerle elde edilen veriler ile yaşam süresini irdeleyen çalışmalar incelendiğinde, Oh *ve ark.* lenfovasküler invazyonun, Tsai *ve ark.* invazyon derinliğinin ve incelenen lenf nodu sayısının, Shirouzu *ve ark.* perinöral invazyonun, Fujita *ve ark.* lenf nodu statüsünün yaşam süresini etkileyen faktörler olduğunu göstermişlerdir.^{13,15,17,18} Lenfatik yayılımı etkileyen faktörlerin, aynı zamanda, hastalarda yaşam süresini de etkileyen faktörler olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, kolon kanserlerinde hastaların ve tümörün özelliklerine göre LNM riski artmaktadır. Lenfovasküler invazyon LNM artıran en önemli faktör olarak bulunmuştur. Gelişen teknoloji ile kolon kanserlerinde lenf nodu metastazını etkileyen diğer risk faktörleri tespit edildiğinde, kolon kanserlerinde daha kısıtlı, minimal cerrahi işlemler uygulanabilecek ve adjuvan tedaviler planlanabilecektir.

Kaynaklar

1. Jerna A, Murray T, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2005. CA Cancer Clin 2005;55:10-30.
2. Tanaka S, Haruma K, Teixeria CR, *et al.* Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis. J Gastroenterol 1995;30:710-17.
3. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2002;45:200-06.
4. Jeffers MD, O'Dowd GM, Mulcahy H, *et al.* The prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in colorectal carcinoma. J Pathol 1994;172:183-87.
5. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, *et al.* Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph node analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol 2003;21:2912-19.
6. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinoma arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology 1985;89:328-36.
7. Haggitt RC. Management of the patients with Carcinomas in an adenoma. Prog Clin Biol Res 1988;279:89-99.
8. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, *et al.*

- Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
9. Adjuvant therapy for patients with colon and rectum cancer. *Consens Statement* 1990;16-18;8:1-25.
 10. Minsky BD, Miles C, Rich TA, *et al.* Lymphatic vessel invasion as an independent prognostic factors for survival in colorectal cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:311-18.
 11. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, *et al.* Individualized prediction of colon cancer recurrence using nomogram. *J Clin Oncol* 2008;26:380-85.
 12. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, *et al.* The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004;51:998-1000.
 13. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Prognostic evaluation of perineurotic invasion in rectal cancer. *AM J Surg.* 1993;165:233-37.
 14. Stor Z, Frkovtz GS, Braco M, Repse S. Prognostic value of clinical, pathological and immunohistochemical markers in stage II colon cancer patients. *Acta Chir Iugosl* 2008;55:39-44.
 15. Oh SY, Kim YB, Paek OJ, Suh KW. Contiguous invasion per se does not affect prognosis in colon cancer. *J Surg Oncol* 2009;99:71-74.
 16. Quah HM, Chou JF, Gonen M, *et al.* Identification of patients of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Recum* 2008;51:503-07.
 17. Tsai HL, Cheng KI, Lu CY, *et al.* Prognostic significance of the depth of invasion, vascular invasion and numbers of the lymph node retrievals in combination for patients with stage II colorectal cancer undergoing radical resection. *J Surg Oncol* 2008;97:383-87.
 18. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, *et al.* Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-31.
 19. Saclarides TJ, Bhattacharyya AK, Britton-Kuzel C, Szeluga D, Economou SG. Predicting lymph node metastases in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:52-57.
 20. Wang HS, Liang WY, Lin TC, *et al.* Curative resection of T1 colorectal carcinoma: Risk of lymph node metastasis and long-term prognosis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1182-92.
 21. Egashira Y, Yoshida T, Hirata I, *et al.* Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer. *Modern Pathology* 2004;17:503-11.