

# Kolorektal Kanserlerde Venöz İnvazyonun Elastik Lif Boyası Eşliğinde Yeniden Değerlendirilmesi

## Reevaluation of Venous Invasion with Elastic Tissue Stain in Colorectal Cancers

Ebru Akay<sup>1</sup>, Serdal Sadet Özcan<sup>1</sup>, Merve Doğan<sup>1</sup>, Fatoş Tekelioğlu<sup>1</sup>,  
Saliha Karagöz Eren<sup>2</sup>, Hatice Karaman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Eğitim Kliniği, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup> Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Eğitim Kliniği, Kayseri, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ebru Akay

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Eğitim Kliniği, 38100 Kocasinan /Kayseri /Türkiye.

T: +90 531 977 77 11

E-mail: [dreakay77@gmail.com](mailto:dreakay77@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received: 28.10.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 31.03.2022

Orcid:

Ebru Akay <https://orcid.org/0000-0003-1190-1800>  
Serdal Sadet Ozcan <https://orcid.org/0000-0002-6272-1220>  
Merve Doğan <https://orcid.org/0000-0002-8742-5014>

Fatoş Tekelioğlu <https://orcid.org/0000-0002-0828-0831>  
Saliha Karagöz Eren <https://orcid.org/0000-0003-4114-6578>  
Hatice Karaman <https://orcid.org/0000-0002-5250-5663>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):294-300) DOI: 10.31832/smj.1016076

### Öz

|                    |  |
|--------------------|--|
| Amaç               | Kolorektal kanserlerde (KRK) venöz invazyonun (VI) prognostik önemi uzun yıllardır bilinmektedir. VI uzak organ metastazları için bağımsız öngörücü faktör olarak kabul edilmektedir. KRK'lerde beklenen VI oranı en az %25'dir. Gastrointestinal kanal biyopsilerine spesifik bakan patoloğların olduğu merkezlerde bu oran genel patoloğların baktığı biyopsiler ile karşılaştırıldığında daha fazladır. Elastik Lif Boyası (ELB) kullanımının VI oranlarını artırdığı öne sürülmektedir. Bu çalışmada amacımız VI olmayan KRK olgularına ELB uygulayarak yeniden değerlendirmek ve ELB'nin rutinde kullanımını sorgulamaktır. |
| Gereç ve Yöntemler | 2018-2020 tarihleri arasında tanı almış 166 KRK rezeksiyon materyali bulundu. VI negatif olanlar seçildi. VI belirlenirken histokimya/immünohistokimya işlemi yapılmamış, 77 olgunun preparatları yeniden incelendi. ELB uygulandıktan sonra 77 olgunun dokuları yeniden değerlendirildi.  |
| Bulgular           | Olguların 49'u Erkek (%63,6), 28'i Kadın (%36,4), E/K oranı: 1,75 idi. Yaş ortalaması 63,5 (29-101) yaş idi. Ortalama tümör çapı 4,85 cm (1-11 cm) idi. Olguların 6'sı (%7,8) yüksek histolojik dereceye, 71'i (%92,2) düşük histolojik dereceye sahipti. Olguların pT evreleri sırasıyla; 3 olgu pT1 (%3,9), 14 olgu pT2 (%18,2), 50 olgu pT3 (%65), 10 olgu pT4 (%12,9) idi. N evreleri sırasıyla, 2 olgu pNx (%2,6), 57 olgu pN0 (%74), 14 olgu pN1 (%18,2), 4 olgu pN2 (%5,2) idi. ELB yapılan preparatlar yeniden değerlendirildi. 77 olgunun 6'sında (%7,8) ELB boyama sonrası VI tespit edildi.                           |
| Sonuç              | Çalışmamızda ELB'nin VI'yi göstermede H&E kesitlere göre daha güvenilir olduğunu belirledik. H&E ile değerlendirmede VI bulunmayan olguların tamamına ELB gibi damar duvarı belirleyicilerinin uygulanmasını önermekteyiz. Böylece tedavi protokolünü ve hastanın sağ kalımını etkileyen VI'nin yorumlanmasında oluşabilecek hatalar azaltılmış olacaktır.   |
| Anahtar Kelimeler  | Elastik lif boyası; kolon kanseri; venöz invazyon.   |

### Abstract

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Objective             | The prognostic importance of venous invasion (VI) in colorectal cancer (CRC) has been known for many years. VI is accepted as an independent predictive factor for distant organ metastases. A VI rate of at least 25% was expected in CRC. In centers with pathologists looking specifically at gastrointestinal tract biopsies, this rate was higher when compared to biopsies looked by general pathologists. It was claimed that the use of Elastic Tissue Stain (ETS) increases the VI ratios. In this study, our aim is to reevaluate CRC cases without VI by applying ETS, and to question the routine use of ETS. |
| Materials and Methods | Between 2018- 2020, 166 colorectal resection materials diagnosed with cancer were found. VI negative ones were selected. When determining VI, 77 cases were identified that did not have histochemistry/immunohistochemistry. Tissues of 77 cases were reevaluated after ETS was applied.   |
| Results               | 49 of the cases were male (63.6%), 28 of them were female (36.4%). The mean age was 63.5 (29-101) years. The mean tumor diameter was 4.85 cm (1-11 cm). Six of the cases (7.8%) had high and 71 (92.2%) had low grade. The pT stages of the cases were respectively 3 cases pT1 (3.9%), 14 cases pT2 (18.2%), 50 cases pT3 (65%), 10 cases pT4 (12.9%). N stages were pNx in 2 cases (2.6%), pN0 in 57 cases (74%), pN1 in 14 cases (18.2%), and pN2 in 4 cases (5.2%), respectively. ETS preparations were reevaluated. VI was detected after ETS staining in 6 (7.8%) of 77 cases.                                      |
| Conclusion            | In our study, we determined that ELB was more reliable than H&E slides in showing VI. We recommend the application of vessel wall markers such as ETS to all cases without VI on HE sections. Thus, the errors that may occur in the interpretation of VI, which affect the treatment protocol and survival of the patient, will be reduced.  |
| Keywords              | Elastic tissue stain; colon cancer; venous invasion.  |

## GİRİŞ

Kolorektal kanserler (KRK) dünyada kansere bağlı ölümlerin önemli nedenleri arasındadır. Rezeksiyon materyallerinin titizlikle değerlendirilmesi ve raporlanması tedaviye yön vermesi nedeniyle oldukça önemlidir.<sup>1</sup>

KRK'de damar invazyonun prognostik önemi uzun yıllardır bilinmektedir.<sup>2</sup> Venöz invazyon (Vİ) uzak organ metastazları için bağımsız öngörücü faktördür ve Vİ olan olgularda tümörün karaciğer başta olmak üzere iç organ metastazları, lenfatik yayılımı oranla daha hızlı olmaktadır.<sup>3,4</sup>

Vİ tümörün endotel ile dōşeli boşlukta bulunmasıdır. Damar endoteli seçilmese bile kas tabakasıyla çevrili olması ve eritrositlerle dolu alanda tümör varlığı da Vİ olarak kabul edilmektedir.<sup>5</sup> Ancak günlük pratikte karşımıza, Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyalı kesitlerde damar invazyonunun seçilmesini engelleyen birçok tuzaklar çıkmaktadır. Örneğin lümeni tamamen dolduran tümöral infiltrasyon damar endotelinin seçilmesine engel olabilmektedir. Veya lümen içerisinde bulunan eritrositler, damar lümeni tıkandığı için görülmeyebilir. Bu durumda gerçek bir Vİ, tümörün çevre dokuları invazyonu şeklinde hatalı yorumlanabilir. Buna benzer olgularda tümör ile dolu olsa bile damar duvarlarının kas tabakasıyla çevrili olması Vİ tespiti için yardımcı bulgulardan bir tanesidir.<sup>6</sup>

Tümör nedeniyle genişlemiş damar duvarını belirleyebilmek için uygulanan elastik lif boyası (ELB) ile tümör çevresinde yuvarlak veya elonge şekilde, tümörün yarısından fazlasını çevreleyen kas tabakasının net olarak gösterilmesi Vİ bulgusudur.<sup>5,6</sup>

Kliniğimizde Vİ belirlemede damar duvarı belirleyicileri rutinde kullanılmamaktadır. Bu çalışmada amacımız Vİ olmayan KRK olgularına ELB uygulayarak yeniden değerlendirmek, Vİ belirlemede yardımcı morfolojik bulgularla birlikte ELB'nin etkinliğini araştırmak ve ELB'nin rutinde kullanımını sorgulamaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından ( 478/2021) onaylanmıştır. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı hastane bildi sistemi üzerinden Haziran 2018-Haziran 2020 tarihleri arasında adenokarsinom, kolorektal kelimeleri kullanılarak yapılan taramada 166 kolorektal rezeksiyon materyaline ulaşıldı. Patoloji raporunda Vİ olmayan olgular seçildi. Bu olgular içerisinde Vİ belirlenirken herhangi bir histokimyasal ve/veya immünohistokimyasal çalışma uygulanmamış 87 olgu belirlendi. 87 olgudan neoadjuvan tedavi sonrası tümörü tam regresyona uğrayanlar ve blokları arşivde bulunmayanlar çalışmaya dahil edilmedi. Kriterlere uyan 77 olgunun H&E boyalı preparatları arşivden çıkarılarak yeniden tarandı. Taranan tümörlü preparatlarda Vİ açısından şüpheli bulunan 1 blok seçildi. Vİ açısından herhangi bir şüphe bulunmayan olgularda ise tümör miktarı fazla olan, aynı zamanda submukozanın değerlendirilebildiği blok tercih edildi. Seçilen bloklardan 4 mikronluk kesitler lizinli camlara alındı. 60 C derecelik etüvde 10 dakika bekletilerek dokudaki parafin uzaklaştırıldı. Deparafinize dokulara Verhoff'un Elastik lif boyası uygulandı (Histomed Verhoff's Elastik Van Gieson, Ankara/Türkiye). İnkübasyon kabına sırasıyla A solüsyonundan (Hematoxylen Alcolic Solüsyonu) 10 damla, B solüsyonundan (Ferric Chloride Solüsyonu) 4 damla, C solüsyonundan Lugols Iodine solüsyonu) 4 damla eklenerek siyah renkli çalışma solüsyonu hazırlandı. Hazırlanan solüsyondan deparafinize preparatların üzerini kapatacak şekilde damlatıldı ve 30 dakika bekletildi. Süre sonunda preparat akan suda 1 dakika yıkayıp distile sudan geçirildi. Preparat, 1 ml D solüsyonu (Ferric Chloride solüsyonu) 4 ml distile su ile karıştırılarak hazırlanan yıkama solüsyonunda, mikroskop başında renk kontrolü yapılarak 30 ile 60 saniye arası yıkandı. Elastik lifler siyah- koyu gri zemin, açık gri veya renksiz olduğu anda akan suda 3 dakika yıkayıp distile sudan geçirildi. E solüsyonu (Sodium Tiosülfate solüsyonu) damlatılıp 45 saniye bekletildikten sonra akan suda 3 dakika yıkandı. Son olarak F solüsyonu (Van Gieson's solüsyonu) damlatılarak 4 dakika bekletildi ve sonra

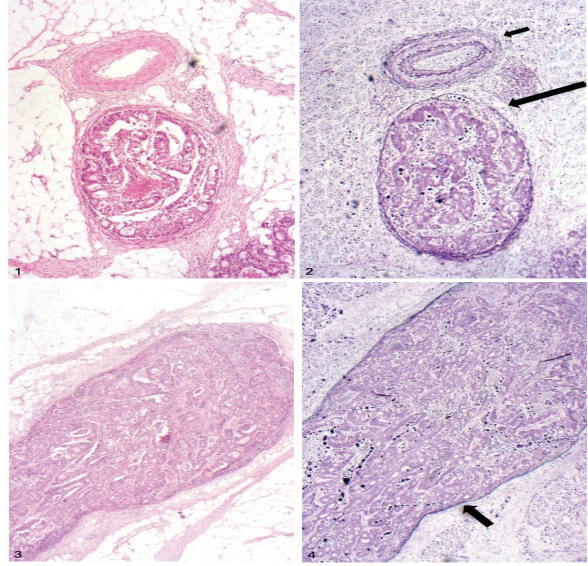
distile suda yıkamaya alındı. Preparatlar sırasıyla %96 ve %99' luk alkollerden geçirilip xylen solüsyonlarında 2 kez 2 şer dakika bekletildi. Kuruyan preparat üzerine balsam dökülerek lamel ile kapatıldı. ELB uygulanan preparatlar Olympus BX 53 binoküler mikroskopta Vİ varlığı açısından yeniden değerlendirildi.

### İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22 versiyon programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen verilerin tüm özelliklerinin, öncelikle tanımlayıcı ve frekans analizleri alındı. Eşit dağılıma sahip olmayan sayısal veriler ve sıralı veriler arasındaki ilişki için Spearman korelasyon analiz testi uygulandı. Vİ durumu ile diğer veriler arasındaki ilişki için ki kare testi kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Olguların 49'u Erkek (%63,6), 28'i Kadın (%36,4), E/K oranı: 1,75 idi. Yaş ortalaması 63,5 (29-101) yaş idi. Ortalama tümör çapı 4,85 cm (1-11 cm) idi. 69 (%89,6) olgu adenokarsinom NOS, 6 (%7,8) olgu müsinöz adenokarsinom, 1 (%1,3) olgu taşlı yüzük hücreli karsinom, 1 (%1,3) olgu andiferansiye karsinom idi. Olguların 6'sı (%7,8) yüksek histolojik dereceye, 71'i (%92,2) düşük histolojik dereceye sahipti. Tümör 14 (%18,2) olguda sağ kolon, 14 (%18,2) olguda sol kolon, 19 (%24,6) olguda sigmoid kolon, 30 (%39) olguda rektum yerleşimli idi. Olguların patolojik T (pT) evreleri sırasıyla, 3 olgu pT1 (%3,9), 14 olgu pT2 (%18,2), 50 olgu pT3 (%65), 10 olgu pT4 (%12,9) idi. Patolojik N (pN) evreleri sırasıyla, 2 olgu pNx (%2,6), 57 olgu pN0 (%74), 14 olgu pN1 (7 olgu pN1a, 5 olgu pN1b, 2 olgu pN1c) (%18,2), 4 olgu pN2 (2 olgu pN2a, 2 olgu pN2b) (%5,2) idi. Olguların 26'sında (%33,8) perinöral invazyon var iken, 51'inde (%66,2) perinöral invazyon yok idi. Mikrosatellit instabilite (MSI) durumu değerlendirilen 65 olgudan 56'sı (%86,2) mikrosatellit stabil (MSS), 6'sı (%9,2) MSI-Düşük, 3'ü (%4,6) MSI-yüksek idi. Olgulara ait bulgular Grafik 1'de gösterildi.

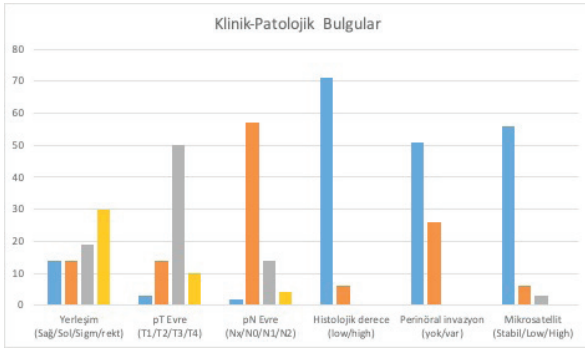


**Resim 1-** Orphan arteriole işareti olarak bilinen tek kalan arteriole ait HE kesitte arterioliün yakınında düzgün sınırlı tümör izlenmektedir (HEX40).

**Resim 2-** Resim 1 deki alan boyama sonrası yeniden değerlendirildiğinde ELB nin arteri (küçük ok) ve tümör çevresindeki damar duvarını (büyük ok) belirgin hale getirerek bu alanın venöz invazyon olduğuna işaret ettiği görülmüştür (ELBx40).

**Resim 3-** Subserozaya dil şeklinde uzanım gösteren tümöral alana ait HE kesit izlenmektedir (HEX40)

**Resim 4-** Resim 3 deki alan boyama sonrası değerlendirildiğinde, tümör çevresinde ELB ile koyu-gri-siyah renki izlenen, ince ve tümörü çepeçevre saran (Ok) elastik lif varlığı belirlenmiştir. Bu alanın tümörün subserozal dokuya lokal yayılımı değil damar duvarı olduğu belirlenmiştir.



**Şekil 1.** Olgulara ait tümör yerleşim yeri , pT ve pN evreleri, diferansiyasyon, perinöral invazyona ait bulgular ve mikrosatellit instabilite durumunu gösteren grafik. ( Sağ: sağ kolon, Sol: sol kolon, Sigm: sigmoid kolon, rekt: rektum)

ELB yapılan preparatlar yeniden değerlendirildi. 77 olgunun 6'sında (%7,8) ELB boyama sonrası Vİ tespit edildi. ELB sonrası Vİ tespit edilen 6 olguya ait yaş, cinsiyet, patolojik T ve N Evreleri, tümör çapı, histolojik derece, yerleşim yeri, MSİ durumu ve LN durumu, parametreleri Tablo 1'de gösterildi.

**Tablo 1.** Vasküler invazyon tespit edilen olgulara ait klinik-patolojik bulgular.

| Yaş | Cinsiyet | pT | pN | Perinöral invazyon | Tümör çapı (cm) | Histolojik Derece | Yerleşim  | Mikrosatellit İnstabilite |
|-----|----------|----|----|--------------------|-----------------|-------------------|-----------|---------------------------|
| 45  | K        | 3  | 1a | Yok                | 2               | Düşük             | Rektum    | Stabil                    |
| 49  | E        | 3  | 1a | Yok                | 11              | Düşük             | Sağ kolon | Stabil                    |
| 52  | K        | 3  | 0  | Yok                | 5               | Düşük             | Sigmoid   | Stabil                    |
| 53  | K        | 3  | 0  | Var                | 3               | Düşük             | Sol kolon | Stabil                    |
| 58  | E        | 2  | 0  | Yok                | 2,5             | Düşük             | Rektum    | Stabil                    |
| 84  | K        | 3  | 0  | Var                | 5,5             | Düşük             | Rektum    | Stabil                    |

Değişkenler arası korelasyon analizlerinde tümör çapı değişkeninin pT evre ile pozitif korelasyonu bulundu ( $r=0,287$   $p=0,011$ ). Tümör çapı arttıkça tümör evresinin arttığı görüldü. Diferansiyasyon değişkeni ile pT evresi arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r=0,416$   $p<0,001$ ). Yüksek derecede diferansiyasyon gösteren tümörlerde tümör çapı, düşük derecede diferansiyasyon gösterenlere oranla daha büyük idi. MSİ gösteren tümörler ile diferansiyasyon arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ( $r=0,268$   $p=0,031$ ). Yüksek histolojik dereceye sahip tümörlerde MSİ görülme oranı daha fazla oranda bulundu. Vİ, ELB sonrası pozitif çıkan hastalar değişkeni ile pT evre, tümör çapı ve diferansiyasyon

**Tablo 2.** Değişkenler arası korelasyona ait tablo.

|   |                    |        |         |        |        |        |        |   |
|---|--------------------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|---|
| 1 | Yaş                | 1      |         |        |        |        |        |   |
|   | <i>P</i>           | -      |         |        |        |        |        |   |
| 2 | pT evresi          | 0,106  | 1       |        |        |        |        |   |
|   | <i>P</i>           | 0,360  | -       |        |        |        |        |   |
| 3 | Perinöral invazyon | 0,026  | 0,211   | 1      |        |        |        |   |
|   | <i>P</i>           | 0,821  | 0,065   | -      |        |        |        |   |
| 4 | Tümör çapı         | 0,100  | 0,287*  | 0,036  | 1      |        |        |   |
|   | <i>P</i>           | 0,385  | 0,011   | 0,758  | -      |        |        |   |
| 5 | Diferansiyasyon    | 0,001  | 0,416** | 0,088  | 0,185  | 1      |        |   |
|   | <i>P</i>           | 0,991  | 0,000   | 0,448  | 0,107  | -      |        |   |
| 6 | MSI                | 0,086  | 0,228   | -0,171 | 0,242  | 0,268* | 1      |   |
|   | <i>P</i>           | 0,498  | 0,068   | 0,174  | 0,052  | 0,031  | -      |   |
| 7 | Venöz İnvazyon     | -0,189 | -0,280  | 0,005  | -0,045 | -0,070 | -0,128 | 1 |
|   | <i>P</i>           | 0,100  | 0,807   | 0,963  | 0,698  | 0,557  | 0,310  | - |

Not: MSI= Mikrosatellit instabilite, pT= patolojik T evresi \*\* $p<0,01$  \* $p<0,05$

yon parametreleri arasında zayıf pozitif korelasyon olmakla birlikte ki kare testi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (  $p>0,05$ ). Bu durumun örneklem sayısındaki azlıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Değişkenler arasındaki korelasyon analizleri Tablo 2’de gösterildi.

### TARTIŞMA

KRK’ de Vİ prognostik bir parametredir. Vİ varlığı tümörün pT evresini değiştirmez ancak hastanın uzak organ metastazını tahmin etmek için bağımsız öngörücü faktördür. Roxburg ve ark’nın çalışmasında pT evresinden bağımsız olarak lenf bezi metastazı bulunmayan olgularda, Vİ durumuna göre beş yıllık sağ kalımlar arasında belirgin fark olduğu görülmüştür.<sup>3</sup> Vİ bulunmayan olgularda bu oran %92 iken, Vİ bulunanlarda %67’lere gerilemektedir. Lenf bezi metastazı olan olgularda da Vİ varlığı sağ kalımı önemli ölçüde değiştirmektedir.<sup>3,7</sup> TNM evre II ve evre III KRK hastalarında Vİ varlığı, hastanın sistemik adjuvan kemoterapi alması için gerekli niteliklere sahip olduğunu gösterir bir bulgudur.<sup>7,8</sup> Hastaların sağ kalımını belirlemede ve hasta yönetiminde etkisi olan Vİ’ nin patoloji raporunda belirtilmesi zorunludur.<sup>9</sup>

Standart H&E kesitlerde, Vİ değerlendirilmesindeki histolojik kriterler iyi bilinmesine rağmen, tümörün damar lümenini tamamen işgal etmesi, tümör çevresinde oluşan çekilme artefaktları gibi nedenler gözlemciler arası farklı yorumlamalara yol açmaktadır.<sup>10</sup> Damar lümeninin tamamen tümörle dolu olduğu durumlarda endotel hücreleri ve eritrositler seçilemeyebilir. Tümörle dolu damarın gerilmesi ile çevresindeki kas tabakasının kalınlığı azalabilir. Bahsedilen değişikliklere patoloji pratiğinde rastlamak hiç de nadir değildir. Bu gibi durumlarda Vİ’ nun infiltratif tümör alanı olarak yorumlanma olasılığı artar.

Histopatolojik olarak tanımlanmış orphan (yetim-tek kalmış) arteriol işareti venöz invazyon için uyarıcı bulgulardan bir tanesidir.<sup>6</sup> Diğer kabul görmüş bulgu ise “protruding tongue” işaretidir. ELB veya immünohistokimyasal kas doku belirleyicilerinin bu morfolojik bulguları des-

teklediği bildirilmiştir. H&E kesitlerde bulunması çok zor olan Vİ odaklarının ELB yardımıyla kolaylıkla ayırt edilebilir olduğu ileri sürülmüştür.<sup>11</sup> Çalışmamızda ELB ile değerlendirme sonrasında Vİ bulunan 6 olgudan 2’ sinde “protruding tongue” işareti, 3 tanesinde “orphan arteriol” işareti olduğu saptandı. Bir olguda ise tümör çevresinde artefaktik çekilme olduğu izlenimi veren alanın ELB sonrasında damar duvarı olduğu tespit edildi.

Sürekli benzer dokuları inceleyen patologlar değişiklikleri ek çalışmalara gerek duymadan farkedebilir.<sup>6,12</sup> Buna rağmen, karar verilemeyen olgularda yapılacak ELB damara ait elastik lif tabakasını daha koyu renkte boyayıp, açığa çıkmasını kolaylaştırmaktadır.<sup>10</sup>

Çalışmamızda ELB ile Vİ tespit edilen olgulara ait klinik-patolojik bulgular Tablo 1’de gösterilmiştir. Vİ tespiti edilen olgular ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamamıştır (Tablo 2). ELB sonrası Vİ tespit edilen olguların H&E kesitlerini tekrar değerlendirildiğimizde, tümör ile tamamen dolu bir damarda, damar duvarlarında tümörü çevreleyen kas tabakasının Vİ değil, desmoplastik stroma lehine yorumladığımızı tespit ettik. Ayrıca tümör alanı içerisinde daha küçük boyutta, lümeni tümör hücreleri ile dolu Vİ’ lerin H&E kesitlerde gözden kaçabildiğini, ELB’ nin damar duvarlarını kolay seçilebilecek şekilde ortaya çıkardığını gördük.

Büyük bir arteriol varlığına rağmen arteriolün tek kalması, yanında eşlik eden ven bulunmaması, bunun yerine çevreden nispeten düzgün sınırla ayrılan yuvarlak tümör nodülünün görülmesini ifade eden “Orphan arteriole” işareti (Resim 1,2) ile bir arter yakınında tümörün subserozaya düzgün, oval, dil şeklinde uzanımını ifade eden “protruding tongue” işaretleri (Resim 3,4) dikkatle değerlendirilmelidir. Çalışmamızda da H&E kesitlerde bu bulguların Vİ için yol gösterici olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgulara rastlanan alanda tümör nodülü çevresinde kas tabakasının daha dikkatle aranması Vİ tespit oranını artıracaktır. Bu

işaretlere rağmen Vİ' ye karar verilemeyen olgularda ELB yapılması gerekli bulunmuştur. Birçok laboratuvarında maliyet ve yapılacak işlemlerin raporlama süresini uzatması göz önünde bulundurularak ek çalışmalardan kaçınılabilmektedir. Amerikan Patologlar Koleji (CAP), rutin olarak boyanmış slaytlara kıyasla verimi üç kata kadar artırmak için elastik doku boyalarının kullanılmasını savunmaktadır.<sup>13</sup> İmmünohistokimyasal boyama ek maliyet nedeniyle tercih edilme de CD31, D2-40, CD34, VEGFR3 gibi lenfatik ve damar endotel belirleyicilerinin kullanılabilmesi ancak çapraz reaksiyonlar nedeniyle yorumlanmada zorluklar yaşanabileceği belirtilmiştir.<sup>10</sup> ELB yerine H-caldesmon, desmin gibi immünohistokimyasal belirleyicilerinin düz kaslara daha spesifik olduğu ve elastik lif boyasından daha iyi sonuçlar verdiğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>14</sup> Bu çalışmada amacımız farklı damar endoteli, lenfatik ve kas belirleyicilerini karşılaştırmak değil, H&E boyalı kesitlerde dikkat edilmesi gereken ipuçlarını vurgulamak ve ELB' nin Vİ değerlendirmekteki katkısını araştırmaktır.

KRK rezeksiyonlarının en az %25 inde Vİ bulunması gerektiği bildirilmektedir.<sup>15</sup> Oysa Vİ raporlama oranları patologlar arasında büyük farklılıklar göstermektedir.<sup>6</sup> Ülkemizde yapılan bir çalışmada 200'ün üzerinde patoloğun katıldığı anket sonucunda KRK rezeksiyonlarında, uzmanların % 73'ünün olgularının %20 sinden azında, %26'sının ise %20'den fazlasında Vİ saptadığı görülmüştür.<sup>16</sup> Farklı çalışmalarda da benzer oranlar elde edilmiştir.<sup>1,12</sup> Gastrointestinal sistem spesifik çalışan patologların genel patoloğlara oranla Vİ oranlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmış, Vİ bulunmadığı durumlarda ELB uygulayan uzman oranının % 5 olduğu bildirilmiştir.<sup>16</sup> Yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmanın yolu bulguların doğru yorumlanması, dikkat edilmesi gereken bulguların farkında olmak ve gerek duyulduğunda ek yöntemlerden faydalanmaktır.

Sonuç olarak 'Orphan arteriol' ve 'protruding tongue' belirtilerine dikkat ederek taranacak bir kesitte Vİ' nin tespit

edilme oranı artacaktır. pT2 ve pT3 evrelere sahip olan, ancak kötü prognostik kriterler arasında yer alan lenf bezi metastazı veya perinöral invazyonu bulunmayan olgularda, Vİ de tespit edilmemiş ise olguların tamamına ELB gibi damar duvarı belirleyicileri uygulanmalıdır. Böylece hastanın tedavi protokolünde değişikliğe neden olan ve sağ kalımını öngören Vİ tespitindeki hata payı azalacaktır.

#### Etik Kurul Onayı

**Çalışma Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 23.09.2021 tarihli IRB No: 478/2021 sayılı onayı ile Helsinki Deklerasyonuna uyularak yapılmıştır.**

#### Çıkar ilişkisi

Yazarların herhangi bir kurum veya kuruluş ile herhangi bir çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

#### Katkı Oranı Beyanı

Verilerin toplanması; E.A., S.S.Ö., S.K.E., F.T., verilerin değerlendirilmesi; E.A., M.D, F.T., taslağın yazımı; E.A., S.K.E., M.D, son değerlendirme; S.S.Ö, H.K. Tüm yazarlar makalenin son halini okumuş ve onaylamıştır.

#### Teşekkür

İstatistik değerlendirmeye katkılarından dolayı Dr. Sinan Nazlım'a teşekkürlerimizi sunarız. Çalışma 20-23 Mayıs 2021, 30. Ulusal Patoloji Kongresinde, Online poster olarak sunulmuştur.

#### Kaynaklar

1. Hwang C, Lee S, Kim A, Kim YG, Ahn SJ, Park DY. Venous Invasion in Colorectal Cancer: Impact of Morphologic Findings on Detection Rate, *Cancer Res Treat.* 2016;48: 1222-1228.
2. Seefeld PH, Barga JA. The Spread Of Carcinoma Of The Rectum: Invasion Of Lymphatics, Veins And Nerves. *Ann Surg.* 1943; 118: 76-90.
3. Roxburgh CS, McMillan DC, Richards CH, Atwan M, Anderson JH, Harvey T, et al. The clinical utility of the combination of T stage and venous invasion to predict survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Ann Surg.* 2014;259:1156-1165.
4. Van Wyk HC, Roxburgh CS, Horgan PG, Foulis AF, McMillan DC. The detection and role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival in patients with node negative operable primary colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;90:77-90.
5. Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology.* 1981;5:141-163.
6. Messenger DE, Driman DK, McLeod RS, Riddell RH, Kirsch R. Current practice patterns among pathologists in the assessment of venous invasion in colorectal cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2011;64:983-989.
7. Chand M, Siddiqui MR, Swift I, Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22:1721-1726.
8. Knijn N, van Exsel UEM, de Noo ME, Nagtegaal ID. The value of intramural vascular invasion in colorectal cancer - a systematic review and meta-analysis. *Histopathology.* 2018;72:721-728.
9. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Springer International Publishing; 2017.
10. Das P, Baloda V. Use of smooth muscle markers is better than the endothelial cell markers for identification of tumor venous invasion and extramural tumor deposits in gastrointestinal tract tumors. *Indian J Pathol Microbiol* 2021;63:3-4.
11. Abdulkader M, Abdulla K, Rakha E, Kaye P. Routine elastic staining assists detection of vascular invasion in colorectal cancer. *Histopathology.* 2006 Nov;49:487-492.
12. Kirsch R, Messenger DE, Riddell RH, Pollett A, Cook M, Al-Haddad S, et al. Venous invasion in colorectal cancer: impact of an elastin stain on detection and interobserver agreement among gastrointestinal and nongastrointestinal pathologists. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:200-210.
13. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539-1551.
14. Ekinci Ö, Öğüt B, Çelik B, Dursun A. Compared with elastin stains, h-caldesmon and desmin offer superior detection of vessel invasion in gastric, pancreatic, and colorectal adenocarcinomas. *Int J Surg Pathol* 2018;26:318-326.
15. Loughrey MB, Quirke P, Shepherd NA. *Standard Datasets for Reporting Cancers: Dataset for Colorectal Cancer.* 2nd ed. 2018. Document G049. <https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/0d5e22ce-be66-474c-ba3097adae84121d.pdf>. [Last accessed on 2019 Apr 05]
16. Miçoğulları LD, Konur M, Kirsch R, Altındağ SD, Küçükzeybek BB, Sarı AA. Venöz İnvazyon: Kolorektal Kanselerde Göz Ardı Edilebilen Önemli Bir Prognostik Parametre, Türkiye'de Patologlar Arasında Yapılan Anket Ve Tek Merkez Araştırma Sonuçları. *Journal of current pathology* 2021;5; 24-25.