

T1 mesane kanserli hastalarda, transüretral rezeksiyon spesimenindeki lenfovasküler invazyonun hastalığın rekürrens, progresyon ve metastazı ile ilişkisi

The association between the lymphovascular invasion in the transurethral resection pathology and recurrence, progression, and metastasis of the disease in patients with t1 bladder cancer

Fatih Yanaral¹, Feridun Şengör²

¹ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yeni tanı almış T1 mesane kanserli hastalarda transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TURMT) spesimenindeki lenfovasküler invazyonun (LVİ) hastalığın rekürrens, progresyon ve metastazı ile olan ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde TURMT yapılan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi ve yeni tanı almış pT1 ürotelyal mesane kanserli hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların; cinsiyet, yaş, ilk tanı veya nüks olduğu, tümör boyutu, tümör sayısı, grade'i, Cis varlığı, intravesikal tedavi alıp almadığı, takip süreleri, rekürrens, progresyon, metastaz bilgileri ve lenfovasküler invazyon bilgileri kayıt edildi. Hastalar, LVİ durumuna göre iki gruba ayrıldı ve rekürrens, progresyon ve metastaz açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 93 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 63.96 ± 9.94 idi (36-84). Ortalama tümör boyutu 4.29 ± 2.54 cm (1-10 cm), ortalama tümör sayısı 2.46 ± 1.48 (1-5) idi. 27 hastada (%29) LVİ saptanmıştır. Rekürrens gözlenen 51 hastanın 18'inde LVİ vardı, 33'ünde LVİ yoktu ($p > 0.05$). Progresyon gözlenen 22 hastanın 14'ünde LVİ vardı, 8'inde LVİ yoktu ($p < 0.01$). Metastaz gözlenen 15 hastanın 11'inde LVİ vardı, 4'ünde LVİ yoktu ($p < 0.01$).

Sonuç: T1 mesane kanserli hastalarda TURMT spesimenindeki LVİ varlığı hastalığın progresyon ve metastazı ile ilişkilidir. Dolayısıyla hastalığın takip ve tedavisini planlarken kullanılacak prognostik bir faktördür. LVİ olan yüzeysel mesane tümürlü hastalarda tedaviyi planlarken LVİ olmayan hastalara göre daha dikkatli ve agresif olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Lenfovasküler invazyon, Mesane kanseri, Prognoz, Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu

Abstract

Objective: Our study aimed to assess the relationship between lymphovascular invasion (LVI) on transurethral resection of bladder carcinoma (TURB) pathology and disease progression, recurrence and development of metastasis in patients with T1 bladder cancers.

Material and Methods: The clinical records of patients having undergone TURB in our clinic were retrospectively reviewed. Newly diagnosed pT1 patients with urothelial bladder cancer were included in the study. Of the patients; sex, age, initial diagnosis or recurrence, tumor size, tumor number, grade, presence of Cis, presence of intravesical treatment, follow up times, recurrence, progression, metastasis and lymphovascular invasion were recorded. Patients were divided into two groups according to LVI status and compared in terms of recurrence, progression and metastasis.

Results: Ninety three patients with pT1 urothelial bladder cancer were enrolled. The mean age of the patients was 63.96 ± 9.94 (36-84). The mean tumor size was 4.29 ± 2.54 cm (1-10 cm) and the mean number of tumors was 2.46 ± 1.48 (1-5). LVI was detected in 27 patients (29%). Of the 51 patients with recurrence, 18 had LVI and 33 had no LVI ($p > 0.05$). Of the 22 patients with progression, 14 had LVI and 8 had no LVI ($p < 0.01$). Of the 15 patients with metastasis, 11 had LVI and 4 had no LVI ($p < 0.01$).

Conclusion: In the patients with T1 bladder cancer, LVI after TURB is associated with the progression and metastasis of disease. Therefore, it is a prognostic factor that can be used when planning the follow-up and treatment of the disease. When planning the treatment of patients with superficial bladder tumors with LVI, we think that they should be more careful and aggressive than non-LVI patients.

Keywords: Bladder cancer, Lymphovascular invasion, Prognosis, Transurethral resection of bladder tumor

Geliş tarihi (Submitted): 18.01.2018

Kabul tarihi (Accepted): 24.03.2018

Yazışma / Correspondence

Fatih Yanaral

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği

Millet Cad. Fatih, İstanbul

Tel: 0505 586 6142

E-mail: fyanaral@yahoo.com

GİRİŞ

Mesane kanseri tüm kanserler içinde %6,6 oranı ile erkeklerde dördüncü sıklıkta, %2,4 oranı ile kadınlarda dokuzuncu sıklıkta görülür (1). Mesane kanserlerinin %90'ından fazlası değişici epitel hücreli kanserdir. Değişici epitel hücreli kanserler kas invaziv olmayan (yüzeysel) ve kas invaziv olarak görülürler. Hastaların yaklaşık %75'i mukoza ve lamina propria ile sınırlı yüzeysel mesane tümörü olarak tanı alır. Yüzeysel mesane kanserlerinde; düşük evre lezyonlar çoğunlukla iyi bir prognoz gösterirken, özellikle T1 evredeki tümörlerin invaziv ve/veya metastatik hastalığa doğru ilerleme riski daha fazladır. Mesane kanserlerinin prognozunu tahmin edebilmek ve buna göre en az morbidite ve mortalite ile uygun tedaviyi uygulama amaçlı çalışmalar yapılmaktadır. Bazı faktörlerin prognostik etkinliği hakkında fikir birliği oluşmasına rağmen, yeni parametrelere hala ihtiyaç duyulmaktadır.

Tümör grade ve evresi şu an mesane kanserinde bilinen en önemli prognostik değişkenlerdir. Ancak, özellikle T1 mesane tümörleri için, bu klasik parametrelerin sınırlı kestirim değeri vardır ve rekürrens, progresyon açısından önemli derecede heterojenite mevcuttur. Bu nedenle, yüksek riskli hastaları belirleyip progresyon ve metastaz gelişmeden tedaviler uygulamak hastalısız sağ kalımı artıracaktır. Metastaz karmaşık, multifaktöryal bir süreçtir (2). Malign hücreler ilk olarak primer tümörden çıkar, etraf dokulara yayılarak lenfatik ve vasküler dolaşıma girerler. Bu sebeple birçok kanser türü için LVİ ile prognoz ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Doğru orantılı olarak mesane kanseri ve LVİ'nin klinik önemi ile ilgili çalışmalar son yıllarda artmıştır.

Radikal sistektomi serileri mesanenin ürotelyal kanserinde %30-50 oranında lenfovasküler invazyon (LVİ) insidansı göstermiştir (3,4). LVİ kanser spesifik ve rekürrenssiz sağkalımla bağımsız olarak ilişkilidir (5,6). LVİ genel olarak kas invaziv mesane tümörü nedeni ile yapılan radikal sistektomilerde kötü prognostik özellik olarak kabul edilmiştir. İlk olarak Lopez ve Angulo, T1 transüretal mesane tümörü rezeksiyon (TURMT) spesimenlerinde vasküler invazyonun bağımsız prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (7). Ancak bu bulgunun aksini iddia eden çalışmalarda vardır (8). Yüzeysel mesane kanserli hastaların TURMT spesimenlerindeki LVİ'nin

klinik önemi ile ilgili sınırlı bilgi vardı. Bu nedenle kas invaziv olmayan mesane kanserinde LVİ'nin klinik önemi halen tartışmalı bir konudur.

Bu çalışmanın amacı, yeni tanı almış T1 mesane kanserli hastalarda, TUR spesimenindeki lenfovasküler invazyonun hastalığın rekürrens, progresyon ve metastazı ile olan ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kliniğimizde transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TURMT) yapılan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi ve yeni tanı almış T1 ürotelyal mesane kanserli 93 hasta çalışmaya dahil edildi. Üst üriner sistem ürotelyal kanseri olan veya mesanenin nonürotelyal kanseri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların; cinsiyet, yaş, ilk tanı veya nüks olduğu, tümör boyutu, tümör sayısı, grade'i, Cis varlığı, intravezikal tedavi alıp almadığı, takip süreleri, rekürrens, progresyon, metastaz bilgileri ve lenfovasküler invazyon bilgileri kayıt edildi.

Spesimende muskularis propria gözlenmeyen, tam rezeksiyon yapılamamış veya rezidüel tümör şüphesi olan hastalara re-TUR yapıldı. TURMT sonrası 47 (%50,5) hastaya intravezikal tedavi uygulandı. İntravezikal tedavi olarak haftalık uygulamalar ile 6 kür şeklinde mitomisin C veya Bacillus Calmette-Guerin uygulandı. Hastaların takip protokolü; ilk iki yıl 3 ay aralıklarla, daha sonraki üç yılda 6 ay aralıklarla ve sonrasında yıllık sistoskopi idi. Metastaz araştırması ise 6-12 aylık aralıklarla abdominopelvik görüntüleme ultrasonografi ve tomografi ile, akciğer görüntüleme ise akciğer grafisi ile yapıldı.

T evresi UICC TNM evreleme sistemi kullanılarak, histolojik grade (1-3) ise WHO sistemi kullanılarak belirlendi. LVİ, hematoksilen eozin boyanmış kesitlerde tümör hücrelerinin vasküler veya lenfatik duvara tutunmuş şekilde görülmesi veya endotelize olması olarak değerlendirildi (Şekil 1). Hastalık rekürrensi, takip esnasında sistoskopi ile saptanan nüks lezyonun rezeksiyonu sonrası histopatolojik incelemede kasa invaziv olmayan ürotelyal kanser saptanması olarak kabul edildi. Progresyon, takip esnasında saptanan kas tabakasına invaziv ürotelyal kanser saptanması, metastaz ise görüntüleme ile saptanan uzak organ metastazı olarak kabul edildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken,

Tablo 1: LVİ varlığına göre demografik faktörlerin değerlendirilmesi

		LVİ		Toplam (n=93) n (%)	p
		Var (n=27)	Yok (n=66)		
		n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Kadın	3 (%11,1)	8 (%12,1)	11 (%11,8)	0,891
	Erkek	24 (%88,9)	58 (%87,9)	82 (%88,2)	
Yaş	≤ 50	0 (%0)	8 (%12,1)	8 (%8,6)	0,084
	51-70	21 (%77,8)	38 (%57,6)	59 (%63,4)	
	> 70	6 (%22,2)	20 (%30,3)	26 (%28,0)	
Tümör Boyutu (cm)	< 3 cm	11 (%40,7)	16 (%24,2)	27 (%29,0)	0,112
	≥ 3 cm	16 (%59,3)	50 (%75,8)	66 (%71,0)	
Tümör Sayısı	< 4	20 (%74,1)	48 (%72,7)	68 (%73,1)	0,894
	≥ 4	7 (%25,9)	18 (%27,3)	25 (%26,9)	
Tümör Grade'i	1	2 (%7,4)	5 (%7,6)	7 (%7,5)	0,147
	2	13 (%48,1)	45 (%68,2)	58 (%62,4)	
	3	12 (%44,4)	16 (%24,2)	28 (%30,1)	
Cis	Var	6 (%22,2)	5 (%7,6)	11 (%11,8)	0,047*
	Yok	21 (%77,8)	61 (%92,4)	82 (%88,2)	

Ki-kare test

*p<0.05

Tablo 2: LVİ varlığına göre rekürrens, progresyon ve metastaz değerlendirilmesi

		LVİ		Toplam (n=93) n (%)	Odds Ratio (%95 CI)	p
		Var (n=27)	Yok (n=66)			
		n (%)	n (%)			
Rekürrens	Var	18 (%66,7)	33 (%50,0)	51 (%54,8)	2,000 (0,786-5,091)	0,143
	Yok	9 (%33,3)	33 (%50,0)	42 (%45,2)		
Progresyon	Var	14 (%51,9)	8 (%12,1)	22 (%23,7)	7,808 (2,714-22,458)	0,001**
	Yok	13 (%48,1)	58 (%87,9)	71 (%76,3)		
Metastaz	Var	11 (%40,7)	4 (%6,1)	15 (%16,1)	10,656 (2,994-37,926)	0,001**
	Yok	16 (%59,3)	62 (%93,9)	78 (%83,9)		

Ki-kare test

**p<0.01

istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve risk hesaplamalarında Odds Ratio kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

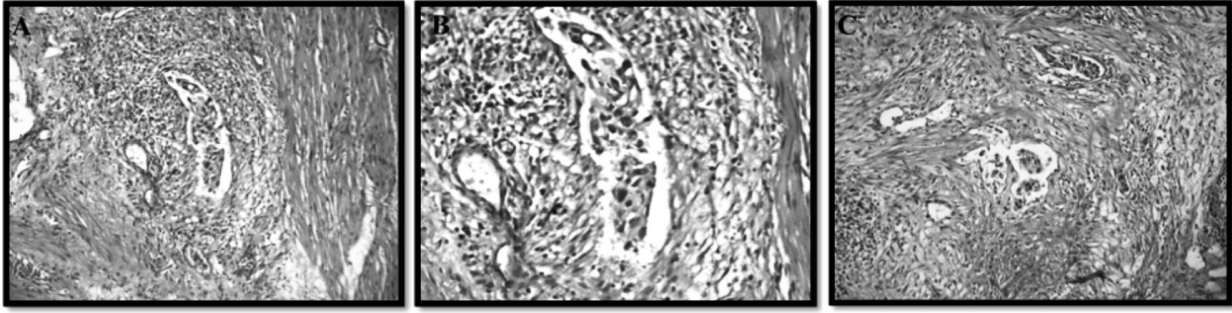
BULGULAR

Çalışmaya 11'i (%11.8) kadın ve 82'si (%88.2) erkek olmak üzere toplam 93 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 63.96±9.94 idi (36-84). Hastaların 78'inin (%83.9) ilk tanısı idi. 15'i (%16.1) ise takipli mesane kanserli hastalar olup yeni tanı almış pT1 hastalardı. Ortalama tümör boyutu 4.29±2.54 cm (1-10 cm), ortalama tümör sayısı 2.46±1.48 (1-5) idi. Hastaların 11'inde (%11.8)

Cis, 27'sinde (%29) lenfovasküler invazyon (LVİ) saptanmıştır. Hastaların demografik verileri Tablo 1'te verilmiştir.

Hastaların ortalama takip süreleri 45,3 ay idi (12-126 ay). 51 (%54.8) hastada rekürrens gözlemlendi. Rekürrens gözlenen hastaların 18'inde LVİ görülürken 33'ünde LVİ gözlenmedi. LVİ varlığına göre rekürrens görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte LVİ görülen olgularda rekürrens oranı (%66.7), LVİ görülmeyen olgulardaki rekürrens oranından (%50) daha yüksektir. LVİ görülen olgularda rekürrens oranı 2 kat fazladır (Odds Ratio: 2.00, %95 CI: 0.786-5.091) (Tablo 2).

Hastaların 22'sinde (%23.7) progresyon gözlemlendi. Progresyon gözlenen hastaların 14'ünde LVİ görülürken



Şekil 1: Hematoksilen eozin boyalı kesitlerde LVİ görüntüsü (A, C $\times 200$ büyütme, B $\times 400$ büyütme)

8'inde LVİ gözlenmedi. LVİ varlığı ile progresyon görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). LVİ görülen olgularda progresyon oranı (%51.9), LVİ görülmeyen olgulardaki progresyon oranından (%12.1) anlamlı şekilde yüksektir. LVİ görülen olgularda progresyon oranı 7.8 kat fazladır (Odds Ratio: 7.808, %95 CI: 2.714-22.458) (Tablo 2).

Hastaların 15'inde (%16.1) metastaz gözlemlendi. Metastaz gözlenen hastaların 11'inde LVİ görülürken 4'ünde LVİ gözlenmedi. LVİ varlığı ile metastaz görülmesi arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). LVİ görülen olgularda metastaz oranı (%40.7), LVİ görülmeyen olgulardaki metastaz oranından (%6.1) anlamlı şekilde yüksektir. LVİ görülen olgularda metastaz oranı 10.65 kat fazladır (Odds Ratio: 10.656, %95 CI: 2.994-37.926) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Yüzeysel mesane tümörlerinde transüretral rezeksiyon sonrası 1 yıllık rekürrens olasılığı %15-70 ve 5 yıllık progresyon olasılığı %7-40'tur (9). Bu hasta grubunda rekürrens, progresyon ve metastazı öngörebilmek tedavi planlaması açısından çok önemlidir. Lotan ve ark. yaptıkları çalışmada LVİ prevalansının patolojik evre ile doğru oranda artış gösterdiğini ve genel LVİ oranının %36.4 olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarakta, invaziv mesane kanseri nedeniyle sistektomi yapılmış, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda LVİ'nin rekürrens ve hastalığa özgü sağ kalımın bağımsız göstergesi olduğunu rapor etmişlerdir (10). Manoharan ise tek bağımsız prognostik faktörün patolojik evre olduğunu ve lenf nodu negatif hastalardaki LVİ varlığının kötü klinik sonuç ile ilişkili olmakla beraber bağımsız prognostik faktör olmadığını bildirmiştir (11).

Kunju ve ark. ise TURMT ve sistektomi spesimenlerini karşılaştırmışlardır. TURMT spesimeninde LVİ gözlenen hastaların %65'inin sistektomi spesimenlerinde de LVİ saptanmış ve bunun %41 oranında gözlenen lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat TURMT ve sistektomi spesimenleri eşleşmesi cT2 tümörlerde istatistik anlamlılık gösterirken cT1 tümörlerde göstermemektedir. Buna rağmen cT1 hastalarda LVİ varlığı, yüksek riskli tümör ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Bu bulgular sonucunda TURMT spesimeninde saptanan LVİ'nin hastaların risk gruplandırılmasında kullanılabileceği belirtilmiştir (12).

Çok merkezli yapılan bir çalışmada, çok değişkenli analize göre LVİ, artmış hastalık rekürrensi ve kanser spesifik mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (13). TURMT spesimenlerindeki LVİ'yi araştıran bir başka çalışmada, LVİ'nin, hastalık rekürrensi ile ilişkili olmakla beraber, progresyonu ve metastazı da öngördüğü sonucuna ulaşılmıştır (14). Ayrıca Evre 1 veya 2 hastalıkta TURMT spesimeninde saptanan LVİ düşük sağ kalım oranlarını öngördüğü belirtilmiştir (15). Birçok çalışma LVİ'nin T evresi ve tümör grade'i ile ilişkili olduğunu göstermiştir (5,10). Sistektomi spesimenlerindeki LVİ, lenf nodu metastazı ile ileri derecede ilişkilidir. LVİ, kas invaziv kanserde sistektomi sonrası kötü prognostik faktördür; hastalığa özgü ve genel sağ kalımın bağımsız göstergesidir (4,6).

Kas invaziv olmayan mesane kanserinde TURMT spesimenindeki LVİ'nin klinik önemi ile ilgili bilgi sınırlıdır. Çünkü LVİ en iyi sistektomi spesimeninde değerlendirilir. TURMT spesimeninde, tümör örneğinin kısıtlı olması ve koter artefaktları dolayısı ile LVİ teşhisine şüpheyle yaklaşılır. Ancak TURMT spesimeninde LVİ tespiti sistektomi öncesi neoadjuvan kemoterapi açısından öneme sahiptir. Yapılan çalışmalarda T1 mesane kanserle-

rindeki LVİ oranı %10-25 arasındadır (7,16). Biz ise LVİ oranını %29 olarak tespit ettik.

Bizim çalışmamızda, LVİ varlığı ile cinsiyet, yaş, tümör boyutları, tümör sayıları ve grade arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bildirilen yayınlarda LVİ ile grade ilişkili bulunmasına rağmen biz bu iki parametre arasında ilişki saptamadık (11,14). Bunun da tüm spesimenlerin tek bir patolog tarafından incelenmemiş olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Anlamlı bir farklılık bulunmama ile birlikte LVİ görülen olgularda grade 3 tümör oranı (%44.4), LVİ görülmeyen olgulardaki grade 3 tümör oranından (%24.2) daha yüksektir. Çalışmamızda LVİ ile kötü prognoz bulgusu olan Cis arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. LVİ görülen olgularda Cis oranı (%22.2), LVİ görülmeyen olgulardaki CİS oranından (%7.6) anlamlı düzeyde yüksektir. Bazı yayınlar bu ilişkiyi desteklememektedir (14). Bizim sonucumuz muhtemelen serimizde görülen yüksek LVİ oranı kaynaklıdır.

Birçok çalışmada LVİ ile rekürrens arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (11,13). Bizim çalışmamızda LVİ ile rekürrens arasında bir ilişki bulunmama ile birlikte LVİ görülen olgularda ki rekürrens oranı (%66.7), LVİ görülmeyen olgularda ki rekürrens oranından (%50) daha yüksektir. LVİ görülen olgularda rekürrens oranı iki kat fazladır. Her hastaya yapılmayan re-TUR kaynaklı olduğunu düşündüğümüz yüksek nüks oranının LVİ ve rekürrens oranını da etkilediğini düşünmekteyiz. LVİ varlığı ile progresyon ve metastaz arasında ileri düzeyde bir ilişki bulunmuştur. LVİ görülen olgularda progresyon oranı 7.8 kat, metastaz oranı 10.65 kat fazlaydı. Progresyon ve metastaz ile ilgili elde ettiğimiz bu sonuçlar literatür bilgileri ile benzerlik göstermektedir (12). Genel kabul gördüğü şekilde LVİ, mesane kanserinin agresiflik göstergesidir. Fakat patologların LVİ teşhisindeki histolojik kriterlerin farklılıklarından dolayı standardize edilememiştir. Dolayısı ile LVİ'nin evreleme ve tedavi seçimindeki yeri hakkında tereddütler sürmektedir. Sonuçta; LVİ'nin teşhisinde standart kriterlerin belirlenmesi gerekliliği gözükmektedir.

LVİ'nin görüldüğü kas invaze olmayan mesane kanserlerinin tedavi seçenekleri de tartışmalı bir konudur. Farklı otörler bireysel önerilerini belirtmişlerdir. Bu seçenekler intravezikal instilasyon, radikal sistektomi,

sistemik kemoterapi ve bu seçeneklerin kombinasyonu şeklindedir (14). LVİ'li hastalardaki saptanamayan mikrometastazların olma ihtimali varsayımından dolayı sistemik kemoterapi mantıklı seçenek gibi görünmektedir. Ancak metastaz kanıtı olmadan uygulanan bu tedavide gerçekten mikrometastazı olmayan bazı hastalara fazla tedavi uygulanmış olur. Radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi de uygun bir seçenek olabilir. Çünkü mesanedeki saptanamayan tümörlerin ve pelvik lenf nod mikrometastazlarının da kontrolünü yapar. Fakat radikal cerrahinin bu hasta grubunda onkolojik sonuçları iyileştirdiği kesin değildir. Birçok merkez kas invaziv olmayan yüksek riskli hastalara intravezikal BCG tedavisinin tatminkâr sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir (17,18).

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar vardır. Bunlar; yüksek riskli bu grupta tüm hastalara rutin re-TUR ve rutin intravezikal tedaviler uygulanmaması, TUR'un tek operatör tarafından, LVİ değerlendirilmesinin tek patolog tarafından yapılmamasıdır.

Sonuç olarak T1 mesane kanserli hastalarda TURMT spesimenindeki LVİ varlığı hastalığın progresyon ve metastaz ile ilişkilidir. Dolayısıyla hastalığın takip ve tedavisini planlarken kullanılacak prognostik bir faktördür. LVİ olan yüzeysel mesane tümörlü hastalarda tedaviyi planlarken LVİ olmayan hastalara göre daha dikkatli ve agresif olunması gerektiğini düşünmekteyiz. Kas invaziv olmayan mesane kanseri kliniği ve LVİ arasındaki ilişkinin daha net ortaya koyulması, optimum tedavi seçeneklerinin araştırılması için geniş serili, uzun dönem takipli, prospektif randomize çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30.
2. Fildler IJ. Critical determinants of cancer metastasis: rationale for therapy. Cancer Chemother Pharmacol 1999;43:3-10.
3. Harada K, Sakai I, Hara I, et al. Prognostic significance of vascular invasion in patients with bladder cancer who underwent radical cystectomy. Int J Urol 2005;12:250-5.
4. Hong SK, Kwak C, Jeon HG, et al. Do vascular, lymphatic, and perineural invasion have prognostic implications for bladder cancer after radical cystectomy? Urology 2005;65:697-702.
5. Leissner J, Koeppen C and Wolf HK. Prognostic signi-

- ificance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2003;169:955-60.
6. Quek ML, Stein JP, Nichols PW, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2005;174:103-6.
 7. Lopez JI, Angulo JC. The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. *Histopathology* 1995;27:27-33.
 8. Larsen MP, Steinberg GD, Brendler CB, et al. Use of Ulex europaeus agglutinin I (UEAI) to distinguish vascular and "pseudovascular" invasion in transitional cell carcinoma of bladder with lamina propria invasion. *Mod Pathol* 1990;3:83-88.
 9. Allard P, Bernard P, Fradet Y, et al. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol* 1998;81:692-8.
 10. Lotan Y, Grupta A, Shariat SF, et al. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:6533-9.
 11. Manoharan M, Katkooori D. Lymphovascular invasion in radical cystectomy specimen: is it an independent prognostic factor in patients without lymph node metastases? *World J Urol* 2010;28:233-7.
 12. Kunju LP, You L, Zhang Y, et al. Lymphovascular invasion of urothelial cancer in matched transurethral bladder tumor resection and radical cystectomy specimens. *J Urol* 2008;180:1928-32.
 13. Tilki D, Reich O, Svatek RS, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical carcinoma in situ only treated with radical cystectomy: an international study of 243 patients. *J Urol* 2010;183:1757-63.
 14. Cho KS, Seo KH, Joung JY, et al. Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol* 2009;182:2625-30.
 15. Streeper NM, Simons CM, Konety BR, et al. The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2009;103:475-9.
 16. Andius P, Johansson SL, Holmang S. Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. *Urology* 2007;70:758-62.
 17. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991;325:1205-9.
 18. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 1997;158:62-7.