

Yeni tanı almış pT1 mesane ürotelyal kanserli hastalarda progresyon ve metastazın tahmininde transüretral rezeksiyon spesmenlerindeki Lenfovasküler invazyon

Dr. Cavit Can, Dr. Barbaros Başeskiöglü

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Lymphovascular Invasion in Transurethral Resection Specimens as Predictor of Progression and Metastasis in Patients with Newly Diagnosed T1 Bladder Urothelial Cancer

Kang Su Cho, Ho Kyung Seo, Jae Young Joung, Weon Seo Park, Jae Y. Ro, Kyung Seok Han, Jinsoo Chung and Kang Hyun Lee*

From the Urologic Oncology Clinic (KSC, HKS, JYJ, KSH, JC, KHL) and Department of Pathology (WSP), Center for Specific Organs Cancer,

National Cancer Center, Goyang, Korea, and Department of Pathology, Methodist Hospital and Research Institute, Weill Medical College of Cornell University (JYR), Houston, Texas

The Journal of Urology 2009; 182: 2625- 2631

ABSTRACT

Purpose: We evaluated the clinical significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumor specimens in patients with newly diagnosed T1 urothelial carcinoma of the bladder.

Materials and Methods: Enrolled in the study were 118 patients with newly diagnosed T1 urothelial carcinoma of the bladder who underwent transurethral resection of bladder tumor between 2001 and 2007. Patient records were retrieved from a prospectively maintained bladder cancer database. We evaluated the correlation between lymphovascular invasion and other clinicopathological features, and the impact of lymphovascular invasion on disease recurrence, disease progression and metastasis.

Results: Lymphovascular invasion was histologically confirmed in 33 patients (28.0%). While lymphovascular invasion correlated with tumour grade ($p=0.002$), it was not associated with gender, age, bladder tumour history, tumour size, multiplicity or concomitant carcinoma in situ. Recurrence, progression and metastasis developed in 45 (38.1%), 19 (16.1%) and 10 patients (8.5%), respectively. Univariate analysis showed that lymphovascular invasion was marginally associated with recurrence and significantly associated with progression ($p=0.011$) and metastasis ($p=0.019$). Multivariate Cox proportional hazards analysis revealed that recurrence was significantly associated with lymphovascular invasion ($p=0.029$), and with bladder tumour history ($p=0.001$), tumour size ($p=0.031$) and multiplicity ($p=0.043$). Lymphovascular invasion was the only independent prognostic factor associated with progression ($p=0.016$).

Conclusions: In patients with newly diagnosed T1 urothelial carcinoma of the bladder lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour specimens predicts disease progression and metastasis.

ÖZET

Amaç: Yeni tanı almış T1 mesane ürotelyal kanserli hastaların, transüretral rezekte edilen mesane tümörü spesmenlerinde, lenfovasküler invazyonun klinik öneminin değerlendirilmesi.

Materyal ve Metotlar: 2001 ve 2007 yılları arası transüretral rezeksiyon yapılan, yeni tanı almış T1 mesane ürotelyal karsinomlu 118 hasta çalışmaya kaydedildi. Hasta kayıtlarına prospektif tutulan mesane kanser data merkezinden erişildi. Lenfovasküler invazyon ile diğer klinikopatolojik özellikler arası korelasyon ve hastalık rekürrensine, progresyonuna ve metastazına lenfovasküler invazyonun etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Histolojik olarak 33 hastada (%28) lenfovasküler invazyon doğrulandı. Lenfovasküler invazyon tümör grade'i ile koreleyken ($p=0.002$) cinsiyet, yaş, mesane tümör anamnezi, tümör boyutu, çokluğu ya da eşlik eden karsinoma in situ ile ilişkili değildi. Rekürrens, progresyon ve metastaz sırasıyla 45 (%38,1), 19 (%16,1) ve 10 (%8,5) hastada gelişti. Univaryant analiz, lenfovasküler invazyonun rekürrensele az ilişkide; progresyon ($p=0.011$) ve metastaz ($p=0.019$) ile anlamlı olarak ilişkide olduğunu gösterdi. Multivaryant Cox orantılı hazard analizi, rekürrensin lenfovasküler invazyon ($p=0.029$), mesane tümör öyküsü ($p<0.001$), tümör boyutu ($p=0.031$) ve çokluğu ($p=0.043$) ile önemli ilişkisini açığa çıkardı. Lenfovasküler invazyon, progresyon ile ilişkili tek bağımsız prognostik faktördü ($p=0.016$).

Sonuç: Yeni tanı almış T1 mesane ürotelyal kanserli hastalarda transüretral rezekte edilen mesane tümörü spesmenlerinde lenfovasküler invazyon, hastalık progresyonunu ve metastazı göstermektedir.

Giriş

Mesanein ürotelyal tümörleri kas invazif ve kas invazif olmayan lezyonlar olarak görülürler. Bu tümörlerin yaklaşık %75'i mukoza ve lamina propria sınırlı olarak tanı alırlar. Kas invazif olmayan tümörlerde transüretal rezeksiyon sonrası 1 yıllık rekürrens olasılığı %15- 70 ve 5 yıllık progresyon olasılığı %7- 40'dır. Radikal sistektomi serileri %30- 50 oranında Lenfovasküler invazyon (LVİ) insidansı göstermiştir. LVİ kanser spesifik ve rekürrensiz sağkalımla bağımsız olarak ilişkilidir. Bazı çalışmalarda LVİ'nin prognostik önemi multivaryant analizlerde gösterilmese de; LVİ genel olarak kas invazif mesane tümörü sonrası yapılan radikal sistektomilerde kötü prognostik özellik olarak kabul edilmiştir.

İlk olarak Lopez ve Angulo, T1 mesane tümörü transüretal rezeksiyon (TURMTm) spesmenlerinde vasküler invazyonun bağımsız prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Ancak Larsen ve ark. bu bulguya zıt sonuçlar elde etmişlerdir. Kas invazif olmayan mesane kanserli hastaların TURMTm spesmenlerinde LVİ'nin klinik önemi ile sınırlı veri vardır. Bu bulgu halen tartışmalı olarak kalmıştır. Bu çalışmada yeni tanı almış T1 mesane kanserli hastalarda LVİ'nin klinik önemini değerlendirdik.

Materyal metotlar

Bu çalışma ulusal kanser enstitüsü değerlendirme komitesince onaylanmıştır. 2001-2007 yılları arası ulusal kanser merkezi mesane arşivinden yeni tanı almış T1 mesane kanserli hastalar değerlendirildi. Üst üriner sistem tümörü olanlar ve ürotelyal olmayan karsinomlar dışlandı. Yeni tanı konmuş T1 mesane ürotelyal kanserli 118 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 101'i (%85,6) erkek olup, 21'inde (%17,8) Ta mesane kanseri öyküsü vardı. Ortanca hasta yaşı 67 (39-91) ve ortanca takip süresi 35 (12-89) aydı.

Tedavi ve veri toplanması

Tüm hastalara TURMTm yapıldı. İlk işlem den 2-6 hafta sonra 31 (%26,3) hastaya reTUR yapıldı. İlk TURMTm spesmeninde muskularis propria izlenmemesi, rezidüel tümör şüphesi, başka merkezden ilk TURMTm sonrası refere olması reTUR endikasyonlarıydı. ReTUR'un amacı, rezeksiyon sınırını genişletmek ve rezidüel tümör şüphesinde komplet rezeksiyonu sağlamak için derin rezeksiyon yapmaktır.

TURMTm sonrası 100 (%84,7) hastaya intravezikal tedavi uygulandı. İntravezikal tedavi 65 hastada 6 haftalık kür şeklinde Mitomycin C, 27 hastada 6 haftalık kür şeklinde

Tablo 1.

	No. LVI			p
	No. Pts(%)	No	Yes	
Cinsiyet:				0.886
E	101(85.6)	73(85.9)	28(84.8)	
K	17(14.4)	12(14.1)	5(15.2)	
Yaş:				0.509
65 yaş altı	41(34.7)	28(32.9)	13(39.4)	
65 ve üstü	77(65.3)	57(67.1)	20(60.6)	
Mesane tümörü öyküsü				0.946
Hayır	97(82.2)	70(82.4)	27(81.8)	
Evet	21(17.8)	15(17.6)	6(18.2)	
Tümör boyutu(cm):				0.944
<3cm	70(59.3)	50(58.8)	20(60.6)	
>3cm	48(40.7)	35(41.2)	13(39.4)	
Tümör Sayısı:				0.664
4'ten az	57(48.3)	40(47.1)	17(51.5)	
4 ve üstü	61(51.7)	45(52.9)	16(48.5)	
Tümör Derecesi:				0.002
1	3(2.5)	3(3.5)	0	
2	60(50.8)	50(58.8)	10(30.3)	
3	55(46.6)	32(37.6)	23(69.7)	
CIS:				0.618
Yok	113(95.8)	82(96.5)	31(93.9)	
Var	5(4.2)	3(3.5)	2(6.1)	
Re-TUR-M:				0.277
Yok	87(73.7)	65(76.5)	22(66.7)	
Var	31(26.3)	20(23.5)	11(33.3)	
İntravezikal Tdv.:				0.001
Yok	18(15.3)	7(8.2)	11(33.3)	
Var	100(84.7)	78(91.8)	22(66.7)	
Sistemik Kemoterapi:				<0.001
Yok	107(90.7)	85(100)	22(66.7)	
Var	11(9.3)	0	11(33.3)	
Hastalık Nüksü:				0.149
Yok	73(61.9)	56(65.9)	17(51.5)	
Var	45(38.1)	29(34.1)	16(48.5)	
Hastalık progresyonu:				0.009
Yok	99(83.9)	76(89.4)	23(69.7)	
Var	19(16.1)	9(10.6)	10(30.3)	
Uzak Metastaz				0.018
Yok	108(91.5)	81(95.3)	27(81.8)	
Var	10(8.5)	4(4.7)	6(18.2)	
Toplam	118(100)	85(72.0)	33(28.0)	

BCG ve 8 hastada 8 haftalık kür şeklinde epirubisinden oluşmaktaydı. Multifokal LVİ olan hastalara sistemik kemoterapi önerildi ve ek durumlar, hastanın kompliyansı ve yeterliliği üzerine kemoterapi için son karar verildi. 11 (% 9,3) hastaya 2 veya 3 kür sisplatin bazlı

kemoterapi, 5 hastaya gemsitabin- sisplatin kombinasyonu ve 6 hastaya metotreksat, vinblastin ve doksorubisin ile kombine sisp latin protokolleri uygulandı. 4 (% 3,4) hastaya TURMTm sonrası radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi yapıldı.

Takipler göreceli olarak düzenliydi. İlk 2 yıl 3 aylık aralıklarla sistoskopi ve sitoloji, sonraki 3 yılda 6 aylık ve daha sonra yıllık sistoskopi yapıldı. Abdominopelvik tomografi ve akciğer röntgeni 6-12 aylık aralıklarla yapıldı.

Hastaların klinik, patolojik ve izlem bilgileri arşivden elde edildi. 2002 yılı TNM sınıflamasına göre T evresi ve WHO'ya göre de histolojik derecesi belirlendi. Rutin LVİ değerlendirildi. Hematoksilin-eozin kesitlerinde tümör hücrelerinin vasküler duvarda veya lenfatik boşlukta izlenmeleri LVİ olarak değerlendirildi. Sorunlu ve agresif tümöre sahip olgularda birden çok kesit değerlendirildi. Bu kesitler iki bağımsız üropatolog (WSP ve JYR) tarafından değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

LVİ ve klinikopatolojik özellikler arası ilişki için Kikare testi kullanıldı. LVİ'nin hastalık rekürrensine, progresyona ve metastaza etkisi incelendi. Ürotelyal karsinomun kas tabakasına invazyonu ve/veya yeni metastatik hastalık ortaya çıkması hastalık progresyonu olarak değerlendirildi. Sağkalım analizleri için multivaryant ve univaryant Cox orantılı hazard modelleri kullanıldı. Kaplan-Meier metodu kullanılarak sağkalım eğrileri üretildi ve sağkalım eğrileri arası önemli farkları belirlemek için log-rank testi uygulandı. İlk tanı anından sonrası olarak progresyon, metastaz ve rekürrens zamanları tanımlandı. P<0,05 anlamlı olarak kabul edildi. SPSS versiyon 12.0 testler için kullanıldı.

Bulgular

LVİ ve diğer özellikler

Yeni tanı almış T1 mesane kanserli hastalarda LVİ 33 (%28) hastada doğrulandı. Bu tümörlerin 23'ü grade 3 ve 10'u grade 2 idi ama LVİ özelliği gösteren grade 1 tümör yoktu. LVİ tümör grade'i ile ilişkili (p=0,003) ama cinsiyet, yaş, mesane tümör öyküsü, tümör boyutu, çokluğu ve karsinoma in situ ile ilişkisiz bulundu (p>0,05- Tablo 1).

LVİ'nin rekürrens, progresyon ve metastaz üzerine etkisi

Hastalık rekürrensi, progresyonu ve metastazı sırasıyla 45 (%38,1), 19 (%16,1) ve 10 (%8,5) hastada gelişti. Univaryant Cox analizinde mesane tümör anamnezi (p<0,001), tümör boyutu (p=0,026) ve tümör sayısı (p=0,004) hastalık rekürrensine kadar geçen zamanı etkiledi. LVİ (p=0,086) ve intravezikal tedavi (p= 0,069) mesanede rekürrensi sınırda etkiledi. Aynı zamanda LVİ, hastalık

Tablo 2.

	Rekürrens		Progresyon		Metastaz	
	HR(95% CI)	p	HR(95% CI)	p	HR(95% CI)	p
Cinsiyet	2.089 (0.748-5.834)	0.160	1.397 (0.323-6.048)	0.655	1.477 (0.187-11.664)	0.711
Yaş (65 yaş üstü ve altı)	1.022 (0.550-1.900)	0.945	0.961 (0.378-2.444)	0.933	0.892 (0.251-3.171)	0.860
Mesane Kanseri Öyküsü (Var ve yok)	3.378 (1.806-6.317)	<0.001	1.539 (0.508-4.331)	0.446	2.415 (0.621-9.385)	0.203
Tümör boyutu (3 cm üstü ve altı)	1.948 (1.083-3.503)	0.026	2.535 (0.995-6.459)	0.051	2.124 (0.597-7.554)	0.245
Tümör Sayısı (4 üstü ve altı)	2.537 (1.348-4.776)	0.004	1.508 (0.603-3.769)	0.379	1.027 (0.296-3.560)	0.966
Tümör derecesi (3 ve 1, 2)	1.203 (0.670-2.158)	0.536	1.538 (0.618-3.827)	0.355	1.723 (0.485-6.116)	0.400
CIS (var ve yok)	1.176 (0.284-4.877)	0.823	2.548 (0.326-19.939)	0.373	4.343 (0.520-36.255)	0.175
LVİ (var ve yok)	1.686 (0.901-3.022)	0.086	3.266 (1.316-8.105)	0.011	4.583 (1.278-16.438)	0.019
Re-TUR-M (yok ve var)	0.710 (0.371-1.356)	0.299	0.615 (0.232-1.631)	0.329	1.181 (0.249-5.599)	0.834
İntravezikal tedavi (yok ve var)	1.976 (0.949-4.115)	0.069	1.670 (0.552-5.049)	0.364	1.532 (0.193-12.145)	0.686
Sistemik kemoterapi (yok ve var)	0.418 (0.194-0.898)	0.025	0.403 (0.132-1.225)	0.109	0.434 (0.090-2.098)	0.299

progresyonu (p=0,001) ve metastazında (p=0,019) anlamlı olarak etkili idi (Tablo 2).

Multivaryant Cox analizinde, hastalık rekürrensi, LVİ (p=0,029), mesane tümör öyküsü (p<0,001), tümör boyutu (p=0,031) ve çokluğu (p=0,029) ile anlamlı olarak ilişkiliydi. LVİ hastalık progresyonu ile ilişkili tek bağımsız faktördü (HR 3.065, p= 0,016, Tablo 3). Ancak metastatik olay sayısı multivaryant analiz için çok azdı.

Tartışma

Bu çalışmada yeni tanı almış T1 mesane kanserli hastalarda LVİ, hastalık progresyonu ve metastazını öngördüğünü göstermektedir. Bu bulgular, multivaryant analizin TURMTm spesmenlerindeki LVİ'nin sağkalımı etkilediği ve 5cm'nin üzerindeki papiller konfigürasyonda olmayan yüksek grade'li tümörlerin LVİ ile ilişkili olduğu Angulo ve Lopez'in çalışması ile örtüşmektedir. Andius ve ark. göre, solid tümör yapısı ve vasküler invazyon, progresyon ve hastaliksiz sağkalım için bağımsız prognostik faktörlerdir. Ancak

Larsen ve ark. göre LVİ, T1 mesane kanserinde kötü prognostik faktör değildir.

Metastaz gelişimi karmaşık ve çok basamaklı bir süreçtir. Malign hücreler primer tümörden ayrılmalı, çevre dokuları invaze etmeli ve lenfatik veya vasküler dolaşıma girmelidir. Bu nedenle, prognoz ve LVİ arasında çeşitli tümör tiplerinde korelasyon tanımlama denemeleri yapılmıştır.

Mesane kanserinde LVİ'nin klinik önemi üzerine kanıtlar artmaktadır ve son sistektomi serileri, mesanenin ürotelyal karsinomlarında LVİ'nin önemini kuvvetlendirmiştir. Birçok çalışmada LVİ'nin, tümör evresi ve tümör derecesi ile korelasyonu gösterilmiştir. Sistektomi spesmenlerindeki LVİ lenf nod metastazı ile ilişkilidir. Radikal sistektomi sonrası LVİ genel olarak kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Bazı çalışma sonuçlarında prognostik değerler sadece univaryant analize dayanmaktadır. Bazı gruplar lenfatik ve vasküler invazyonu karşılaştırmış ve bunlardan ikisi sadece vasküler invazyonun bağımsız bir faktör olduğu sonucuna varmıştır. Lotan ve ark. ise, LVİ'nin

Tablo 3.

	Rekürrens		Progresyon	
	HR(95% CI)	p	HR(95% CI)	p
Mesane Kanseri Öyküsü (Var ve yok)	3.405 (1.738-6.672)	<0.001		
Tümör boyutu (3 cm üstü ve altı)	1.995 (1.064-3.741)	0.031	2.344 (0.918-5.984)	0.075
Tümör Sayısı (4 üstü ve altı)	1.972 (1.021-3.811)	0.043		
LVI (var ve yok)	2.016 (1.114-3.903)	0.029	3.065 (1.233-7.620)	0.016
İntravezikal tedavi (yok ve var)	1.095 (0.483-2.484)	0.828		

prognostik önemini, sadece lenf nodu negatif hastalarda bulmuşlardır.

Bununla beraber TURMTm spesmenlerinde LVI ile ilgili bilgi azdır. Önceki çalışmalar T1 mesane tümörlerinde %10-25 oranında LVI gösterir ama bizim serimizdeki oran, bilgilerimiz ışığında bu zamana kadar bildirilen en yüksek değerdir ve LVI, histolojik olarak olguların %28'inde doğrulanmıştır. Ancak, Kakizoe ve ark. %25 lenfatik invazyon oranı ve %13,8 vasküler invazyon oranı yayınlamıştır. Bu oranlar olasılıkla beraber olduğunda %25 veya daha yüksek bir sonuç çıkar. Bizim serimizdeki yüksek oran, tersiyer kanser merkezi olmamız nedeniyle, agresif tümörlerin bizde daha çok oranda bulunmasına bağlı olabilir. Ancak en önemli neden, cerrah ve patoloğların bir protokol ile rutin LVI değerlendirmesi gerekliliğidir. Aynı zamanda agresif tümör şüphesi olan olgularda seri kesitler değerlendirilmiştir.

LVI genel olarak mesane tümörlerinde agresiflik göstergesi olsa da LVI'nin evreleme ve tedaviye etkisi sorgulanmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen patoloğların LVI için farklı histolojik kriterlerinin olmasıdır. Önerimiz acilen LVI için standart kriterler oluşturulmasıdır. Bir başka problem LVI olan kas invazif olmayan mesane tümörlerinde uygun tedavi yöntemi; intravezikal instilasyon, radikal sistektomi, sistemik kemoterapi veya 3 yöntemin kombinasyonu olasılıklarıdır.

LVI'li hastalarda saptanamayan mikro-metastaz olabileceğinden sistemik kemoterapiyi önemli bir seçenek olarak dikkate almakta ve son yıllarda bu yaklaşımı tercih etmekteyiz. Bu çalışmada 33 hastanın 11'i TURMTm sonrası 2-3 kür sisplatin bazlı kemoterapi aldı. Sınırlı olgu sayısı ve rölatif kısa takip süresi nedeniyle kemoterapinin etkinliğini gösteren sonuçlarımızı henüz

tartışmamaktayız. Yine de adjuvan kemoterapi alan grupla almayan grup arasında fark bulunmamıştır. Bundan başka bazı hastalara metastaza ait kanıt olmadan fazladan tedavi uygulanırken, bazı hastalarda ise radikal sistektomi gibi alternatif tedavi seçeneği uygulama olanağı kaçırılmış oldu.

Radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi uygun bir seçenek olabilir çünkü pelvik lenf nodlardaki mikrometastazları ve mesane duvarındaki saptanamayan tümör alanlarını kontrol eder. Ancak bu hastalarda radikal cerrahinin onkolojik sonuçları geliştireceği belli değildir. Bazı gruplara göre BCG tedavisi yüksek riskli grupta iyimser sonuçlar sağlayabilir ama destekleyen veri sınırlıdır. Bu konuda geniş, iyi tasarlanmış, potansiyel tedavi yöntemlerini araştırmak için uzun takip süreli, prospektif bir çalışma önermekteyiz.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. LVI değerlendirilmesi immünohistokimyasal yöntemler yerine hematoksilen-eozin kesitlerde yapılmıştır. Hematoksilen-eozin boyama nedeniyle yanlış tanıya bağlı fazladan LVI tanısı konmuş olabilir. Bir başka sınırlama ise, reTUR'un her olguya yapılmamış olmasının düşük evrelendirme riski taşımasıdır. Bizim yaptığımız yeterli kas doku elde edene kadar ilk TUR'u agresif yapmak ve reTUR'u rezidüel tümör şüphesi olan, ilk TUR'da yeterli kas dokusu elde edilemeyen olgularda uygulamaktır. Böylece düşük evreleme riskini minimuma indirdiğimize inanmaktayız.

Sonuç

Bizim çalışmamıza göre yeni tanı almış T1 mesane ürotelyal kanserli hastalarda mesane tümörü spesmenlerinin transüretal rezeksiyonunda LVI, hastalık rekürrensi ile anlamlı olarak ilişkilidir ve hastalık progresyonunu ve metastazı gösterir. TURMTm spesmenle-

rinde LVI'nin patolojik raporlara eklenmesini ve LVI'nin histolojik kriterlerinin patoloğlarca standardize edilmesini savunmaktayız. Bu hastalarda uygulanan mevcut tedaviler tanımlanmıştır. Ancak, optimal tedavi seçeneklerini belirlemek için iyi tasarlanmış bir çalışma gerekliliği vardır.

YORUM

Günümüzde mesane ürotelyal kanserli hastaların tedavisini öngörmede prognostik faktörler önemlidir. Özellikle T1 tümörlerde, invazif kanser gelişme riski nedeniyle prognozu öngörebilme, tedavi şeklinin değişmesi açısından son derece önemlidir. Bu parametrelere dikkat çekici olanlarından biri de patolojik inceleme sonucunda tanı konulan lenfovasküler invazyondur (LVI). Radikal sistektomi yapılan hastalarda LVI pozitifliğinin, lenf nodu invazyonu, rekürrens ve sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Lenf nodu negatif olan olgularda da sağkalımı etkilediği gösterilmiştir. Üst üriner sistemin ürotelyal tümörlerinde de, LVI varlığının rekürrenssiz sağkalım ve kansere özgü sağkalımı öngörme açısından bağımsız faktör olduğu belirtilmektedir. Benzer özellik gösteren T1 tümörlerde ise bu bulgunun günümüzde tartışmalı olmakla birlikte pozitif olguların daha agresif seyrebileceği konusunda yayınlar mevcuttur.

Yapılan bir çalışmada mesane tümörlerinde transüretal rezeksiyon materyalinde pozitif LVI olan olguların %65'inde sistektomi materyalinde pozitiflik ve %41 nodal metastaz gözlenmiştir. Ancak bu çalışmadaki hasta grubu daha çok T2 hastalardan oluşmaktadır. T1 tümörlerde bu ilişkiyi gösterememişlerdir. Makalede T1 hastalarda LVI pozitifliği %28 olarak verilmiştir. Yakın dönemde yayınlanan çok merkezli bir çalışmada tüm mesane tümürlü gruplarda LVI pozitifliği %24,3 olarak verilmiştir. Bir başka yine çok merkezli çalışmada ise %33,1'dir.

Patolojik incelemelerde LVI'ü değerlendirilmedi makalede de belirtilen sebeplerden dolayı zorluklar vardır. Bu zorluk özellikle küçük spesmenlerin incelenmesinde daha ön plana çıkmaktadır. Tümörün etrafındaki çevre dokunun retraksiyonu LVI'yi taklit edilebilir. İmmünohistokimyasal teknikler (D2-40 ve CD31- CD34) LVI'yi değerlendirmede daha inandırıcı sonuçlar verebilir. Makalede uygulanan hematoksilen-eozin kesitlerinin incelenmesi yeterli olmayabilir ancak günümüzde standart yöntem budur ve immünohistokimyasal yöntemler şüpheli, seçilmiş olgularda uygulanmaktadır. Patoloğların LVI tanımını daha standart hale getirmeleri ve raporlarına eklemeleri gelecek için yol gösterici olacaktır.

Çalışmanın en önemli eksiklerinden biri ise T1 hastalarda artık günümüzde standart bir tedavi olan ve evreleme konusunda daha iyi bilgi veren reTUR'un tüm hastalara yapılmamış olmasıdır. Bu nedenle bu hastaların bir kısmının düşük evrelendirilmiş olabileceği, bunun bir göstergesinin de yüksek oranda LVİ pozitifliği olabileceği öngörülebilir.

LVİ pozitifliğinin kliniğe ve tedavi seçeneklerine ne kadar yansıtacağı net değildir.

Bu tip tümörlerin agresif bir davranış içinde olacağı tartışmasız olmakla birlikte mesane koruyucu tedavi veya sistektomi konusunda halen cevaplanmamış sorular vardır. Literatürde özellikle T1 nüksü olan olgularda neoadjuvan tedaviyi takiben sistektomi önerilmiştir. Ancak sistektomi ile TUR spesmenleri arası uyumsuzluk hastaların fazladan tedavi alması sorusunu akla getirmektedir.

T1 mesane tümörlerinde prognozu öngörebilme son derece önemlidir. LVİ varlığının saptanmasının, bu grup tümörlerde prognozu belirlemede önemli bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Yazarların da sonuçta söylediği gibi bu konuda iyi planlanmış, prospektif randomize bir çalışma tedavi konusunda yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. Bostrom J, Rhijn BW, Fleshner N, Finelli A, Jewett M, Thoms J, Hanna S, Kuk C, Zlotta A. Staging and Staging Errors in Bladder Cancer. *Eur Urol* 2010; supp (9): 2-9
2. Cho KS, Seo HK, Joung JY, Park WS, Ro JY, Han KS, Chung J, Lee KH. Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. Editorial Comment. *J Urol*. 2009 Dec;182(6):2630
3. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, Cronin A, Bochner B, Donat SM, Herr HW. Clinical Outcome in a Contemporary Series of Restaged Patients with Clinical T1 Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2009;56: 903-910
4. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, Skinner E, Denzinger S, Fradet Y, Isbarn H, Bastian PJ, Volkmer BG, Montorsi F, Kassouf W, Tilki D, Otto W, Capitanio U, Izawa JI, Ficarra V, Lerner S, Sagalowsky AI, Schoenberg M, Kamat A, Dinney CP, Lotan Y, Shariat SF. Characteristics and outcomes of patients with clinical t1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol*. 2010 Feb; 57(2):300-9.