Relationship Between Lymph Node Metastases and Pathological Stage in Bladder Cancer

Mesane Kanserinde Lenf Nodu Pozitifliği ve Patolojik Evre İlişkisi

Mesane Kanserinde Lenf Nodu Metastazı / Lymph Node Metastases in Bladder Cancer

Muhammet Fuat Özcan[1], Bahri Gök[1], Abdullah Erdem Canda[1], Ahmet Tunç Özdemir[1], Ziya Akbulut[2], Ali Fuat Atmaca[2]
[1]Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği,
[2]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

"Mesane Kanserinde Lenf Nodu Pozitifliği ve Patolojik Evre İlişkisi - Relationship between lymph node metastases and Pathological Stage in Bladder Cancer" baslikli çalışmamız 02-06 Mayis 2012 tarihleri arasında Girne'de gerçekleştirilen 22. Ulusal Üroloji Kongresi'nde Sunum No: S-130 ile sözlü sunumu yapılmıştır.

Özet

Amaç: Radikal sistektomi yapılan hastalarda patolojik evre ve lenf nodu tutulumu arasındaki ilişkiyi inceledik. Gereç ve Yöntem: Mart 2005-Ocak 2012 tarihleri arasında radikal sistektomi yapılan 125 hastanın klinik ve patolojik özellikleri retrospektif olarak incelendi. Bulgular: Radikal sistektomi yapılan 125 hastada ortalama yaş 61,7 (38-88) bulundu. Hastaların 7'si (%5,6) kadın, 118'i (% 94,4) erkekti. Çıkarılan lenf nodu(LN) sayısı ortanca 16 (2-81), LN tutulumu saptanan hastalarda pozitif LN sayısı ortanca 2 (1-29) saptandı. 24 (%19,2) hastada patolojik incelemede tümör saptanmadı (pT0). Hastaların ikisinde pT0 olmasına rağmen LN metastazı saptandı (pT0N1). Bu hastaların birinde neoadjuvan kemoterapi (NAKT) öyküsü vardı. Lenf nodu dansitesi (pozitif LN/toplam LN) ortanca:0,14 (0,03-1) bulundu. Patoloji bulguları Tablo 1'de özetlendi. Tartışma: Lenf nodu metastazı radikal sistektomi yapılan, pT2b ve daha ileri evre hastalıkta görülebilmekle birlikte pT0 hastalıkta da lenf nodu metastazı saptanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler

Radikal Sistektomi; Lenf Nodu; Neoadjuvan Kemoterapi

Abstract

Aim: The aim of our study was to review the relationship between pathological stage and lymph node metastasis in patients who underwent radical cystectomy for bladder cancer. Material and Method: One hundred twenty-five patients who underwent radical cystectomy for bladder cancer between March 2005 and January 2012 were evaluated. Pathological evaluation and clinical features were retrospectively analyzed. Results: Mean age of 125 patients were 61.7 years (38-88) who underwent radical cystectomy. Seven (%5.6) patients were female and 118 (%94.4) were male. The median number of yielded lymph node (LN) was 16 (2-81) and median number of positive LN was 2 (1-29) who had metastatic LN. Twenty four patients had no tumour (pT0). Two patients had pT0 disease but had lymph node metastasis (pT0N1). One of them had neoadjuvant chemotherapy (NACT). Median lymph node density (LND) (positive LN/ total LN ratio) was 0.14(0,03-1). Patients' pathological results are summarized on table 1. Discussion: Although lymph node metastases seem to occur in patients with T2b or higher stages, it can be detected in patients with pT0 disease.

Keywords

Radical Cystectomy; Lymph Node; Neoadjuvant Chemotherapy

DOI: 10.4328/JCAM.1104 Received: 16.05.2012 Accepted: 31.05.2012 Printed: 01.09.2013 J Clin Anal Med 2013;4(5): 351-353
Corresponding Author: Muhammet Fuat Özcan, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bilkent, Ankara, Türkiye.
T.: +905056407025 F.: +90 3122912740 E-Mail: mfuatozcan@hotmail.com

Giriş

Ciddi morbidite ve mortaliteye sahip olan mesane kanseri dünyada 9. en sık karşılaşılan kanserdir ve kadın/erkek oranı 1/3.8'dir [1]. Hastaların yaklaşık % 30'unda tanı anında hastalık kasa invazyon yapmıştır [2]. Lokal ileri evre mesane kanserinde standart cerrahi tedavi prosedürü radikal sistektomi (RS) ile birlikte bölgesel lenf nodu (LN) diseksiyonudur [2]. RS esnasında yapılan pelvik LN diseksiyonu mesane kanserinin daha doğru evrelendirilmesini sağlayarak adjuvan kemoterapi (KT) ihtiyacının belirlenmesinde ve hasta prognozu hakkında daha doğru bilgi vermektedir.

Genişletilmiş bilateral pelvik LN diseksiyonu, LN metastazı saptanan ve saptanmayan hastalarda sağkalım avantajı sağlayabilmektedir [3]. Mesane kanserinde LN metastaz insidansı <T2 hastalık için ≤%5, T2 hastalık için yaklaşık %25, T3/T4 hastalık için %40-45 oranındadır [4]. RS yapılan hastalarda çıkarılan toplam LN sayısı arttıkça lenf nodu metastazı olan hasta insidansının arttığını belirten görüşler olmakla birlikte LN tutulumu saptanan hastalık insidansıyla çıkarılan LN sayısı arasında korelasyon olmadığını belirten çalışmalarda bulunmaktadır [5-7].

Tedavi öncesi lenf nodlarının değerlendirilmesi için görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılmaktadır ancak preoperatif LN tutulumu açısından görüntüleme yöntemlerinde patolojik LN saptanmayan hasta gruplarında nihai patolojik incelemede yaklaşık % 25 oranında LN metastazı saptanabilmektedir [8]. LN tutulumu hastalık prognozu açısından en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Çalışmamızda RS yapılan hastalarda patolojik evre LN tutulumu arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Mart 2005-Ocak 2012 tarihleri arasında kliniğimizde kas invaziv mesane kanseri, intravezikal BCG tedavisine dirençli karsinoma insitu (CIS) ve yüksek riskli rekürren mesane kanseri tanısı ile radikal sistektomi yapılan toplam 125 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların postoperatif çıkartılan toplam LN sayısı, metastaz saptanan LN sayısı, neoadjuvan KT öyküsü, klinik ve patolojik özellikleri retrospektif olarak incelendi. İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 15.0 paket programı kullanıldı, grup dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Bulgular

RS yapılan 125 hasta verileri incelenmek üzere çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaş 61,7 (38-88) bulundu. Hastaların 7'si (%5,6) kadın, 118'i (% 94,4) erkekti. RS yapılan hastalar arasında K/E oranı % 5,9 bulundu. RS yapılan 24 (%19,2) hastada patolojik incelemede tümör saptanmadı (pT0). Hastaların 2 (%1,6) sinde CIS, 41 (%32,8) hastada pT2, 26 (%20,8) hastada pT3, 24 (%19,2) hastada pT4 hastalık vardı.

Çıkarılan toplam LN sayısı ortanca 16 (2-81) bulundu. LN metastazı saptanan 43 (%33,8) hastada pozitif LN sayısı ortanca 2 (1-29) olduğu saptandı. Metastaz saptanan LN sayısının toplam LN sayısına bölünmesiyle hesaplanan Lenf nodu dansitesi (LND) ortanca: 0,14 (0,03-1) bulundu. Hastaların 2'sinde patolojik incelemede tümör saptanmamasına (pT0) rağmen LN metastazı tespit edildi (pT0N1) ve bu hastaların birinde neoadjuvan kemoterapi (NAKT) öyküsü vardı. Çalışmamızda patolojisi CIS, pTa, pT1, pT2a olan hasta gruplarında LN metastazı saptanmadı. Patoloji bulguları; evrelere göre pozitif LN sayısı ve LND, neoadjuvan kemoterapi öyküsü olan hastaların dağılımı Tablo 1 de özetlendi.

Tablo 1. Patoloji bulguları

Postoperatif patolojik evre	pN0	pN+	LND	NAKT öyküsü (pN0 hastalar)	NAKT öyküsü (pN+ hastalar)
pT0	22	2	0,02-0,08	15	1
Cis	2	0	_	1	0
pTa	3	0	_	1	0
pT1	5	0	_	1	0
pT2a	8	0	_	1	0
pT2b	23	10	0,06-0,69	10	1
pT3	9	17	0,05-0,87	9	5
pT4	10	14	0,05-1	5	2

pN0: Lenf nodu metastazı yok, pN+: Lenf nodu metastazı var, LND: Lenf nodu dansitesi NAKT: Neoadjuvan kemoterapi

Tartışma

Mesane kanseri morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Yüzeyel mesane tümörlerinin tedavisinde IFN α-2b ve BCG kombinasyon tedavisi güvenilir ve etkili bir tedavi seçeneği olabilmektedir [9] ancak lokal ileri evre mesane kanserinde uygun hastalarda standart cerrahi prosedür RS ile birlikte yapılan bölgesel LN diseksiyonudur [2]. Hastaların yaklaşık % 30 u tanı anında kas invaziv hastalığa sahiptir ve tedavi edilmezlerse bu hastaların % 85 inde teşhisi takiben 2 yıl içinde exitus olmaktadır [10]. Retrospektif incelenen lokal ileri evre mesane kanseri tanısı olan 153 hastada, Chang ve ark. tarafından ilk tanı anından itibaren tedavinin 90 günden fazla gecikmesinin ekstravezikal hastalıkta anlamlı artışa neden olduğu gösterilmiştir [11]. Bu nedenle RS endikasyonu olan hastalarda tedavi geciktirilmeden uygulanmalıdır.

RS, ileri yaş gruplarında da uygulanabilen bir tedavi seçeneğidir. Horovitz ve ark. tarafından seksen yaş altı ve seksen yaş üzeri iki grupta RS karşılaştırıldığında rekürrenssiz sağkalım, hastalığa özgü sağkalım ve toplam sağ kalım oranları arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir [12]. Çalışmamızda RS yapılan hastaların yaşlarının 38 ile 88 yıl arasında olduğu gözlenmiştir.

RS ve pelvik LN diseksiyonu yapılan hastalarda LN metastazı olan ve LN metastazı olmayan hastalar karşılaştırıldığında; LN metastazı varlığının rekürrenssiz sağkalım ve toplam sağkalımda anlamlı oranda azalmayı öngörebilen, en önemli prognostik faktör olduğu saptanmıştır [13;14]. Mesanenin lenfatik drenajı incelendiğinde mesanenin efferent lenfatikleri sırasıyla; eksternal iliak, obturator, internal iliak ve presakral lenf nodlarına takiben proksimal common iliak ve sonra da aortokaval lenf nodlarına drene olmaktadır. Bu anatomik bölgelerden hangisinde ve nereye kadar LN diseksiyonu yapılması gerektiği ve LN diseksiyonunun sağkalım avantajı sağlayıp sağlamadığı birçok çalışmaya konu olmuştur.

Genişletilmiş pelvik LN diseksiyonu; sağkalım avantajı sağlayabilmektedir ve operasyon süresi uzayabilmesine rağmen cerrahi müdahale gerektiren komplikasyon insidansını arttırmamaktadır [15]. Yüksek riskli ve komorbiditesi olan hastalarda operasyon süresinin uzamasından kaçınılmalıdır ve bu hastalar genişletilmiş LN diseksiyonu için uygun olmayabilmektedirler. Genişle-

tilmiş LN diseksiyonu uygun hastalarda tercih edilmelidir ve genişletilmiş LN diseksiyonu endikasyonu için öneri bulunmamaktadır [2;8].

Literatürde çıkarılan LN sayısının sağkalıma etkisi incelendiğinde çıkarılan LN sayısı ≥9 olanlarda sağ kalımın LN <9 olanlardan daha iyi olduğunu bildirilmiştir [16]. Ortanca çıkarılan LN sayısı 17,1(1-80) olan başka bir çalışmada ise bir veya daha fazla metastatik LN nu % 90 ihtimalle saptamak için 45 LN'nun incelenmesi gerektiği; çıkarılan LN sayısı 25 olursa bu oranın % 75 olduğu bildirilmektedir [17]. Çalışmamızda çıkarılan toplam LN sayısı ortanca 16 (2-81) bulunmuş olup literatürdeki bildirilen değerler ile uyumludur. Pozitif LN sayısının toplam LN sayısına oranı LN tutulumu saptanan hastalarda sağkalımı öngörebilmektedir. LND < % 20 olan grupta sağkalımın, LND > % 20 olan gruba göre daha iyi olmasının muhtemel olduğunu bildirilmiştir [18;19]. Bizim çalışmamızda evre arttıkça LND nin arttığı görülmüştür ancak hastalar neoadjuvan KT alanlar ve almayanlar olarak ayrıldığında grupların karşılaştırılmasında istatiksel analiz için yeterli sayıda hasta olmadığı gözlenmiştir. Çıkarılan toplam LN sayısı azaldıkça, bu sayıdaki küçük değişikliklerin LN dansitesinde büyük değişikliklere neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Preoperatif görüntüleme yöntemlerinde metastatik LN saptanmayan hastaların postoperatif LN incelemesinde metastaz saptanması, görüntüleme yöntemlerinde LN değerlendirilmesinde morfolojik değerlendirmenin (LN büyüklüğünün ve LN şeklinin değerlendirilmesi) yeterli olamayabileceğini düşündürmektedir. Operasyon öncesi gözden kaçabilen çok küçük metastazların değerlendirilmesinde genişletilmiş LN diseksiyonu yapılmasının daha doğru evreleme yapabileceği ve daha iyi sonuçları olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır [8;20-22].

Genişletilmiş LN diseksiyonu veya yeterli LN diseksiyonu yapılmamış olan hastalarda izole LN metastazları gözden kaçabilmektedir. Presakral ve retroperitoneal LN tutulumu incelenen ve prospektif LN haritalama çalışması yapılan RS yapılmış, 143 hasta serisinden oluşan bir grupta % 3 oranında izole presakral ve retroperitoneal LN tulumu saptanmıştır [23]. Bizim serimizde nihai patolojik incelemede pT0 saptanan 24 hastanın 2 sinde LN tutulumu saptandı ve hastaların birisinde neoadjuvan KT öyküsü vardı. RS de patolojik incelemenin pT0 gelmesi; tümörün küçük olması ve transüretral rezeksiyonla tam tedavisi, patolojik kesitlerde çok küçük tümör odaklarının yapılan kesitlerde gözlenememesi gibi nedenlerle açıklanabilmektedir, bununla birlikte pT0 saptanan hastalarda LN tutulumu olabileceği göz ardı edilmemelidir ve hastalar postoperatif yakın takip altında olmalıdır. Sonuç olarak; mesane kanserinde LN tutulumu saptanması, rekürrenssiz sağkalım ve toplam sağkalımda anlamlı oranda azalmayı öngörebilen en önemli prognostik faktördür. Lenf nodu metastazı radikal sistektomi yapılan, patolojik inceleme sonrası pT2b ve daha ileri evre hastalıkta görülebilmekle birlikte pT0 hastalıkta da lenf nodu metastazı saptanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Ploeg M, Aben KK, Kiemeney LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol, 2009;27(3):289-93.
2. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ et al. Treatmentof muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. Eur Urol, 2011;59(6):1009-18.
3. Roth B, Zehnder P, Birkhäuser FD, Burkhard FC, Thalmann GN, Studer UE. Is bilateral extended pelvic lymphadenectomy necessary for strictly unilateral invasive bladder cancer? J Urol, 2012;187(5):1577-82.
4. Youssef RF, Raj GV. Lymphadenectomy in management of invasive bladder cancer. Int J Surg Oncol, 2011;2011:758189
5. Bochner BH, Cho D, Herr HW, Donat M, Kattan MW, Dalbagni G. Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: evaluation of node count variability and node mapping. J Urol, 2004;172(4 Pt 1):1286-90.
6. Stein JP, Penson DF, Cai J, Miranda G, Skinner EC, Dunn MA,et al. Radical cystectomy with extended lymphadenectomy: evaluating separate package versus en bloc submission for node positive bladder cancer. J Urol, 2007;177(3): 876-81.
7. Abol-Enein H, Tilki D, Mosbah A, El-Baz M, Shokeir A, Nabeeh A, et al. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study. Eur Urol, 2011;60(3):572-7.
8. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, Knüchel R, Montorsi F, Stief CG, et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. Eur Urol, 2009;55(4):826-35.
9. Ozdemir AT, Altınova S, Serefoglu EC, IFN Alfa-2B and BCG Therapy is an Effective Method in Superficial Bladder Carcinoma. J Clin Anal Med, 2012;3(2):155-8.
10. Prout GR, Marshall VF. The prognosis with untreated bladder tumors. Cancer, 1956;9(3):551-8.
11. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA Jr, et al. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. J Urol, 2003;170(4 Pt 1):1085-7.
12. Horovitz D, Turker P, Bostrom PJ, Mirtti T, Nurmi M, Kuk C et al. Does patient age affect survival after radical cystectomy? BJU Int, 2012.
13. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol, 2001;19(3):666-75.
14. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. J Urol, 1998;160(6 Pt 1):2015-9.
15. Brössner C, Pycha A, Toth A, Mian C, Kuber W. Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? BJU Int, 2004;93(1):64-6.
16. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol, 2002;167(3):1295-8.
17. Capitanio U, Suardi N, Shariat SF, Lotan Y, Palapattu GS, Bastian PJ, et al. Assessing the minimum number of lymph nodes needed at radical cystectomy in patients with bladder cancer. BJU Int, 2009;103(10):1359-62.
18. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. J Urol, 2003;170(1):35-41.
19. Steven K, Poulsen AL. Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. J Urol, 2007;178(4 Pt 1):1218-23.
20. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE, et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. J Urol, 2008;179(3):873-8.
21. Herr HW. Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after radical cystectomy. Urology, 2003;61(1):105-8.
22. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. BJU Int, 2000;85(7):817-23.
23. Miocinovic R, Gong MC, Ghoneim IA, Fergany AF, Hansel DE, Stephenson AJ. Presacral and retroperitoneal lymph node involvement in urothelial bladder cancer: results of a prospective mapping study. J Urol;2011. 186(4):1269-73