

근치적 수술 후 림프혈관 침범을 동반한 요로 이행세포암 환자에서 보조적 화학요법의 효과

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 비뇨의과학연구소

박성진 · 조강수 · 서주완 · 이영훈 · 최영득 · 홍성준

Effect of Adjuvant Chemotherapy in Urinary Tract Transitional Cell Carcinoma with Lymphovascular Invasion Following Radical Surgery

Sung Jin Park, Kang Su Cho, Joo Wan Seo, Young Hoon Lee,
Young Deuk Choi, Sung Joon Hong

Department of Urology, Urological Science Institute,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: In patients with urinary transitional cell carcinoma (TCC) after radical surgery, lymphovascular invasion is associated with poor prognosis. However, the role of adjuvant chemotherapy is not yet clear in these cases. We investigated the effect of adjuvant chemotherapy in urinary TCC with lymphovascular invasion following radical surgery.

Materials and Methods: Between 1986 and 2004, data on 96 patients who were diagnosed of TCC of bladder and upper urinary tract with lymphovascular invasion after radical surgery were retrospectively reviewed. Patients with metastatic disease and those who underwent neoadjuvant chemotherapy were excluded. Eighty-nine patients were enrolled in this study. Of them, 44 patients (49.4%) received adjuvant chemotherapy. Kaplan-Meier method, log-rank test and Cox proportional hazards model were performed to determine associations between clinicopathological features and survival.

Results: Forty patients (44.9%) died of cancer and 5-year disease-specific survival rate was 41.9%. T stage had a significant influence on disease-specific survival ($p=0.004$). However, sex, age, tumor location, tumor grade, concomitant carcinoma in situ and nodal involvement were not associated with survival ($p>0.05$). Meanwhile, 5-year disease-specific survival rate was higher in adjuvant chemotherapy group (50.3%) than those in observation group (34.5%), in borderline significance ($p=0.065$). On multivariate analysis, T stage ($p=0.004$, hazard ratio=2.735) and adjuvant chemotherapy ($p=0.044$, hazard ratio=0.548) were prognostic predictors in this study.

Conclusions: Adjuvant chemotherapy improves oncological outcomes in TCC patients with lymphovascular invasion after radical surgery. However, prospective trials will be needed to elucidate our findings. (Korean J Urol Oncol 2008;6:18-23)

Key Words: Transitional cell carcinoma, Urinary tract, Lymphatic metastasis, Adjuvant chemotherapy

서론

방광 및 상부요로의 국소 진행성 이행세포암은 여러가지 적극적인 치료에도 불구하고 장기 생존율이 낮은 편에 속한다. 침윤성 방광암의 표준적인 치료법은 근치적 방광적출술과 함께 골반 림프절절제술을 시행하는 것이나,^{1,3} 병리학적으로 방광 근육 내에 국한된 경우에서도 국소 재발 후

논문접수일 : 2007년 10월 12일, 채택일 : 2008년 3월 18일
교신저자 : 홍성준, 연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실
서울시 서대문구 신촌동 134, ☎ 120-752
Tel: 02-2228-2315, Fax: 02-312-2538
E-mail: sjhong346@yumc.yonsei.ac.kr

은 원격 전이가 15-40%에서 보고되었다.⁴ 근치적 방광적출술이라는 효과적인 국소 치료에도 불구하고, 국소 침윤성 방광암 환자의 약 절반은 궁극적으로 이 질병으로 사망하게 되며, 근육침범 이상의 병기인 환자에서 근치적 방광적출술이나 방사선 단독 치료로 완치될 확률은 50% 이하이다.⁵ 상부요로 이행세포암의 표준적인 치료법은 신요관전적출술 및 요관구 주위 방광점막절제술을 함께 시행하는 것이다.⁶ 상부요로 이행세포암에서도 근치적 수술 후에 국소 재발 또는 원격전이를 보이는 경우가 흔하다.^{6,8}

이와 같이 방광 및 상부요로 이행세포암은 근치적 수술에도 불구하고 불량한 예후를 보이는 경우가 많아 적절한 보조적 치료를 시행하는 것이 중요하다. 근육침범 방광암과 국소 진행성 방광암 환자의 생존율을 향상시키기 위해 많은 기관에서 근치적 방광적출술 후 보조적 화학요법을 추가로 시행하고 있다. 비록 여러 연구에서 보조적 화학요법의 역할이 명확히 확립되지는 않았으나, 다양한 새로운 화학요법 약물의 개발로 수술 후 보조적 화학요법의 효과가 향상될 수 있고, 나아가 적절한 환자 선택은 보조적 화학요법의 효과를 증대시킬 수 있다.⁹ 같은 이유로 상부요로 이행세포암 환자에서도 근치적 수술 후 보조적 화학요법을 시행하는 경우가 많으며, 보조적 화학요법을 통해 생존율 향상을 보였다고 보고하고 있다.⁶

보조적 화학요법을 시행할 적절한 환자 선택을 위해 예후인자를 파악하는 것이 중요하다. 방광 및 상부요로 이행세포암에서 여러 가지 임상적, 분자생물학적 예후인자 중 종양의 병기와 세포분화도 및 림프절 전이여부가 중요 예후인자로 인정되고 있다.¹⁷ 최근에는 림프혈관 침범이 림프절 전이 음성이면서 근치적 방광적출술을 받은 침윤성 방광암 환자들의 재발과 질병 특이 생존율, 전체 생존율의 독립적인 예후인자로 인정되고 있다.¹⁰ Hong 등⁷과 Kikuchi 등⁸은 상부요로 이행세포암에서도 동일한 결과를 보고하였다. 림프혈관 침범이 불량한 예후와 깊은 상관 관계가 있기 때문에, 근치적 수술 결과, 림프절 전이가 없더라도 림프혈관 침범이 있는 경우에는 전신 보조적 화학요법이 고려되어야 한다는 보고가 있다.⁷ 이에 저자들은 림프혈관 침범을 동반한 요로 이행세포암 환자에서 보조적 화학요법의 효과에 대해서 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1986년부터 2004년 사이에 본원에서 국소적 또는 국소진행성 요로 이행세포암으로 근치적 수술을 받은 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 이들 중 병리결과에서 림프혈관 침범이 보고된 환자는 96명이었으며, 이 중 수술

당시 전이가 있었거나 신보조적 화학요법을 시행한 환자 7명은 제외하였다. 총 대상 환자 89명의 평균 연령은 62.8세 (33-79)였고 남성이 72명 (80.9%)이었다. 평균 추적기간은 38.0개월 (5-136)이었다.

방광암, 신우암 및 요관암이 각각 54명 (60.7%), 22명 (24.7%) 및 13명 (14.6%)이었다 (Table 1). 방광암의 경우 근치적 방광적출술과 함께 골반 림프절절제술을 시행하였으며, 상부요로암은 신요관전적출술과 요관구 주위 방광점막절제술을 함께 시행하였다. 병기 결정은 2002년 American Joint Committee on Cancer (AJCC)의 TNM 분류법에 따랐으며, 세포분화도는 1998년 World Health Organization/ International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) 분류를 기준으로 하였다. 대상 환자 중 보조적 화학요법을 시행 받은 환자는 총 44명 (49.4%)이었다 (Table 1). 사용된 보조적 화학요법은 methotrexate, vinblastine, doxorubicin 및 cisplatin (MVAC) 병합요법과 gemcitabine 및 cisplatin (GC) 병합요법으로 각각 21명과 23명에게 시행하였으며, 시행 횟수는 평균 3주기 (2-6)였다.

임상적, 병리학적 인자들이 질병 특이 생존율에 미치는 영향을 평가하였다. 단변량 및 다변량분석으로 성별, 연령, 원발 병소의 위치, T병기, N병기, 세포분화도, 상피내암 동

Table 1. Clinicopathological characteristics of patients with lymphovascular invasion

		No. of patients	(%)
Sex	Male	72	(80.9)
	Female	17	(19.1)
Age	<60 years	29	(32.6)
	≥60 years	60	(67.4)
Location	Renal pelvis	22	(24.7)
	Ureter	13	(14.6)
	Bladder	54	(60.7)
T stage	pT1	4	(4.5)
	pT2	22	(24.7)
	pT3	55	(61.8)
	pT4	8	(9.0)
Tumor grade	Low	8	(9.0)
	High	81	(91.0)
Carcinoma in situ	Yes	11	(12.4)
	No	78	(87.6)
N stage	pN0 or pNx	59	(66.3)
	pN1	12	(13.5)
	pN2	18	(20.2)
Adjuvant chemotherapy	Performed	44	(49.4)
	Not performed	45	(50.6)
		89	(100)

Table 2. Univariate analysis of the multiple prognostic variables for disease specific survival rate

		5-year DSS ^a (%)	p-value
Sex	Male	39.5	0.530
	Female	57.0	
Age	<60 years	41.3	0.347
	≥60 years	42.1	
Location	Renal	30.8	0.628
	pelvis/ureter	47.7	
	Bladder		
T stage	pT1, 2	65.8	0.004
	pT3, 4	30.5	
Tumor grade	Low	72.9	0.274
	High	39.0	
Carcinoma in situ	Yes	42.3	0.338
	No	41.3	
N stage	pN0 or pNx	44.7	0.349
	pN1 or pN2	35.9	
Adjuvant chemotherapy	Performed	50.3	0.065
	Not performed	34.5	

^aDSS: disease-specific survival, Kaplan-Meier & log-rank test.

반 유무, 그리고 보조적 화학요법 시행 유무가 암특이 생존율에 미치는 영향을 평가하였다. Kaplan-Meier 방법을 이용하여 생존율을 추정하였고, 각 군에서의 생존율 차이는 log-rank test로 검증하였다. Cox proportional hazards model로 다변량분석을 하였다. 본 연구의 일차 연구 종결 시점은 림프혈관 침범을 동반한 요로 이행세포암 환자에서 보조적 화학요법이 통계학적으로 유의한 이점이 있는지를 확인하는 것으로 하였다. 또한 보조적 화학요법을 시행한 군과 시행하지 않은 군의 임상적, 병리학적 특성의 차이를 확인하기 위하여 chi-square test와 Fisher's exact test를 시행하였다. p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다. 통계프로그램은 Windows용 SPSS version 12.0을 사용하였다.

결 과

전체 대상 환자 중에서 총 40명 (44.9%)이 요로 이행세포암 관련으로 사망하였으며, 5년 암특이 생존율은 41.9%로 나타났다. 단변량분석에서 성별, 나이, 원발 병소의 위치, 세포분화도, 상피내암 동반 유무 및 N병기에 따른 암특이 생존율의 차이는 없었다 ($p > 0.05$) (Table 2). 반면, 병리학적 T병기에 따른 5년 암특이 생존율은 T1 및 T2병기에서 65.8%, T3 및 T4병기에서 30.5%로 관찰되었으며, 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 ($p=0.004$) (Table 2) (Fig. 1). 한

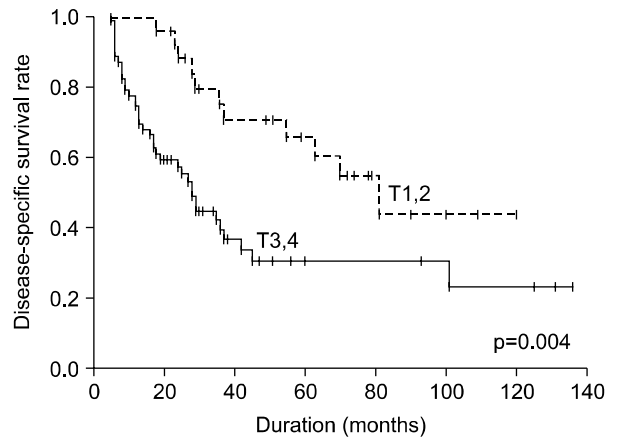


Fig. 1. Five-year disease-specific survival curves according to T stage ($p=0.004$ by log-rank test).

편, 보조적 화학요법 시행군의 5년 생존율은 50.3%로 시행하지 않은 군의 5년 생존율 34.5%보다 높게 나타났으나, p값은 0.065로 통계학적으로 경계 수준의 유의성을 보였다 (Table 2) (Fig. 1).

Cox proportional hazards model을 이용해 다변량분석을 시행한 결과, T병기 ($p=0.004$, hazard ratio=2.735)와 보조적 화학요법 시행 여부 ($p=0.044$, hazard ratio=0.548)가 독립적인 예후인자로 나타났으며, 성별, 나이, 원발 병소의 위치, 세포분화도, 상피내암 동반 유무 및 N병기에 따른 통계학적 유의성은 확인할 수 없었다 (Table 3).

림프혈관 침범이 있는 환자들에서 보조적 화학요법을 시행한 군과 시행하지 않은 군 사이의 임상적, 병리학적 특성을 비교하였을 때, 성별, 나이, 원발 병소의 위치, 세포분화도, 상피내암 동반 유무, T병기의 통계학적인 차이는 없었다 ($p > 0.05$) (Table 4). 그러나 병리학적으로 림프절 전이가 확인된 경우가 보조적 화학요법을 시행한 군에서 50.0%, 시행하지 않은 군에서 17.8%였으며, 이는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 ($p=0.001$) (Table 4).

고 찰

림프혈관 침범이 있다는 사실은 암세포가 주위조직을 침범할 수 있고 이미 전신 경로를 통해 순환하고 있다는 것을 의미하는 것이며, 림프혈관 침범은 일련의 전이과정을 개시하는 데 있어서 처음이자 필수적인 과정이라고 할 수 있다.⁸ 여러 종류의 악성종양 환자에서 림프혈관 침범은 림프절 전이 또는 원격 전이의 높은 발생률 및 불량한 예후와 연관이 있는 것으로 나타났다.^{11,12}

여러 연구에서 방광적출술을 받은 환자들의 30-50%에서

Table 3. Multivariate Cox proportional hazards model for urinary transitional cell carcinoma with lymphovascular invasion following radical surgery

	Hazard ratio	95% CI ^a	Standard error	p-value
Sex				
Male vs. Female	0.859	0.342-1.934	0.414	0.714
Age				
< 60 years vs. ≥60 years	1.586	0.819-3.069	0.337	0.171
Location				
Bladder vs. Renal pelvis/ureter	0.917	0.489-1.719	0.321	0.787
T stage				
pT1, 2 vs. pT3, 4	2.735	1.382-5.413	0.348	0.004
Tumor grade				
Low vs. High	0.878	0.275-2.807	0.593	0.826
Carcinoma in situ				
No vs. Yes	0.501	0.174-1.0446	0.540	0.201
N stage				
pN0 or pNx vs. pN1, 2	1.691	0.861-3.324	0.345	0.127
Adjuvant chemotherapy				
Not performed vs. Performed	0.548	0.306-0.984	0.298	0.044

^aCI: confidence interval.**Table 4.** The comparison of the clinicopathological characteristics between adjuvant chemotherapy group and observation group

Variable	No. of patients (%)		p-value
	Observation	Chemotherapy	
Sex			0.748 ^a
Male	37 (82.2)	35 (79.5)	
Female	8 (17.8)	9 (20.5)	
Age			0.228 ^a
< 60 years	12 (26.7)	17 (38.6)	
≥ 60 years	33 (73.3)	27 (61.4)	
Tumor grade			0.714 ^b
Low	5 (11.1)	3 (6.8)	
High	40 (88.9)	41 (93.2)	
Carcinoma is situ			0.522 ^b
Yes	7 (15.6)	4 (9.1)	
No	38 (84.4)	40 (90.9)	
T stage			0.183 ^a
pT1,2	16 (35.6)	10 (22.7)	
pT3,4	29 (64.4)	34 (77.3)	
N stage			0.001 ^a
pN0 or pNx	37 (82.2)	22 (50.0)	
pN1 or pN2	8 (17.8)	22 (50.0)	
Location			0.913 ^a
Bladder	23 (51.1)	23 (52.3)	
Renal pelvis/ureter	22 (48.9)	21 (47.7)	
Total	45 (100)	44 (100)	

^aChi-square test, ^bFisher's exact test.

림프혈관 침범이 있다는 보고를 하였다.^{9,10,13-15} 이런 보고들 모두에서 림프혈관 침범의 존재와 병의 전개 사이에 상관 관계가 있다는 것에 동의하고 있으나, 몇몇 저자들은 단지 혈관 침범만 통계적으로 유의한 독립적인 예후인자라고 하였으며, 혹자는 림프절 전이 양성인 경우에만 림프혈관 침범이 의미가 있다고 하였다. 이런 논문들은 림프혈관 침범의 예후인자로서의 가치를 강조하지만, 낮은 진단 재현가능성 때문에 임상적 의사결정에서도 사용할 수 있는지에 대해선 여전히 의문을 가지고 있다.¹⁶ 비록 방광 이행세포암에서 림프혈관 침범이 독립적인 예후인자인지에 대해선 여전히 논란이 있긴 하나, 대부분의 연구에서 림프혈관 침범이 근치적 방광적출술을 시행받은 침윤성 방광암 환자의 예후에 영향을 미친다고 결론짓고 있다.^{2,3,10,13,16} 최근엔 상부요로 이행세포암에서도 림프혈관 침범이 예후 인자라는 보고가 있는데, 중앙세포의 분화도 및 병리학적 병기와 함께 림프혈관 침범이 상부요로 이행세포암 환자의 질병 특이 생존율의 독립적인 예후 인자라고 하였다.^{7,8,17,18}

방광 이행세포암에서 보조적 화학요법의 역할이 명확하게 알려져 있지 않지만, 신보조적 화학요법이 효과가 있다는 이전의 결과를 바탕으로 근치적 수술 전후에 화학요법을 시행하는 것이 효과가 있을 것으로 생각되어 보조적 화학요법의 시행이 점차 증가하고 있는 추세이다.¹⁹ 상부요로 이행세포암의 경우, 보조적 화학요법을 받은 환자들의 5년 질병 특이 생존율과 무재발 생존율이 보조적 화학요법을 받지 않은 환자들보다 의미 있게 높게 나타났다.⁶ 상부요로

이행세포암에 대해 근치적 수술과 림프절절제술을 시행한 뒤, 국소 진행성 또는 림프절 전이가 확인되지 않은 잔류암이 의심되는 경우에 보조적 화학요법을 시행할 대상 환자의 범위를 확대하는 것이 생존율 향상에 도움이 될 수 있다.²⁰

본 연구에서 근치적 수술 후 보조적 화학요법에 사용된 약물은 MVAC 21명, GC 23명이었으며, 평균 3주기 (2-6)를 시행하였다. 각각의 예후 인자를 대상으로 생존율을 분석하였을 때, 성별, 나이, 원발 병소의 위치, 세포분화도, 상피내암 동반 유무 및 N병기에 따른 암특이 생존율의 차이는 없었으나, 병리학적 T병기에 따른 환자의 생존율은 T1, 2병기군에서 65.8%, T3, 4병기군에서 30.5%로 유의한 차이가 있었다 (Fig. 1). 한편, 보조적 화학요법 시행군의 5년 질병 특이 생존율이 보조적 화학요법을 시행하지 않은 군의 그것보다 높게 나타났으나, 통계학적 유의성은 경계 수준이었다 (Fig. 2).

다변량분석에서는 T3, 4병기가 T1, 2에 대해 hazard ratio 2.735로 나쁜 예후를 보였으며 (p=0.004), 보조적 화학요법을 시행하였던 군에서 시행하지 않은 군에 비해 hazard ratio 0.548로 좋은 예후를 보였다 (p=0.044).

Park 등¹은 방광적출술과 림프절절제술을 받은 방광 이행세포암 환자의 예후인자를 분석해 림프절 전이가 가장 중요한 인자라고 하였다. 총 55명의 환자 중 림프절 전이가 없는 환자군의 5년 생존율이 81%인 반면, 림프절 전이가 있는 환자군은 37%로 감소하였다.¹ 또한 상부요로 이행세포암에서도 림프절 전이가 유의한 예후 인자임을 밝혔다.⁶ 하지만 저자들의 결과에서, N병기에 따른 5년 질병 특이 생존율을 비교하였을 때 pN1 또는 pN2인 군이 pN0 또는 pNx인 군보다 낮게 나타났으나 통계학적으로 유의하지 않았다

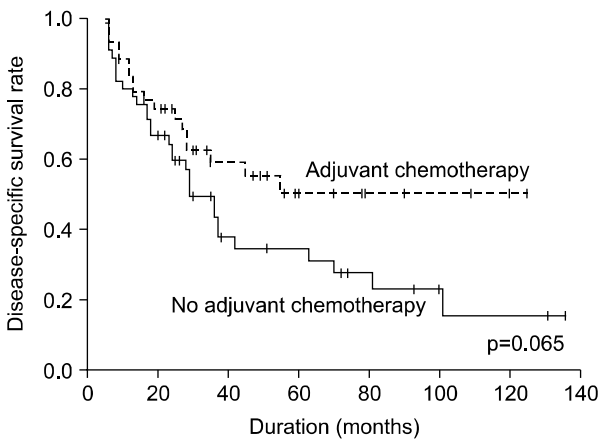


Fig. 2. Five-year disease-specific survival curves according to adjuvant chemotherapy (p=0.065 by log-rank test).

(p=0.349). 이러한 결과가 나온 것은, 비록 pN0 또는 pNx이더라도 림프혈관 침범이 있기 때문에 잠재적으로 림프절 전이 양성 및 미세원격전이 양성 가능성을 시사한다고 할 수 있다. 이러한 추론 하에, 림프혈관 침범 유무가 N병기의 중요성 또는 의미를 감소시켰을 가능성을 고려할 수 있다. 또한 모든 환자들에서 림프절절제술을 시행하지 않음으로써 정확한 N병기를 알 수 없는 환자가 있었다는 것도 또 다른 원인일 수 있다.

대상 환자들의 임상적, 병리학적 특성에서 다른 인자들의 통계학적 차이는 없었으나, 림프절 전이 양성 비율에서 차이가 있었으며 보조적 화학요법을 시행한 군에서 림프절 전이 양성 비율이 상대적으로 높았다. 일반적으로 림프절 전이 양성 비율이 높은 군에서 더 불량한 예후를 예상할 수 있으나 오히려 5년 질병 특이 생존율이 높게 나타난 것은 림프혈관 침범이 있는 요로 이행세포암 환자들에 있어서 보조적 화학요법이 효과가 있다는 점을 더욱 뒷받침해 준다고 생각한다.

본 연구에서 주치의 및 환자의 전신상태 등에 따라 보조적 화학요법의 적응 대상에 차이가 있을 수 있다는 점과 후향적 연구로 의무기록 확인 과정에서 대상 환자의 정확한 전신 상태를 알 수 없었다는 점, 병리학적 N병기의 분포에 차이가 있었던 점, 그리고 보조적 화학요법의 약물 종류 및 적용 주기에 차이가 있었다는 점 등이 본 연구의 제한점일 수 있다. 그러나 림프혈관 침범을 보이는 요로 이행세포암 환자에서 보조적 화학요법의 유용성에 대한 연구는 저자들이 아는 한 이전에 보고된 바가 없다. 따라서 본 연구가 비록 제한적이기는 하지만, 림프혈관 침범을 보이는 요로 이행세포암 환자에서 보조적 화학요법 시행의 타당성 및 유용성을 제시하였다는데 의미가 있다고 생각한다. 그러나 림프혈관 침범을 보이는 요로 이행세포암 환자에서 보조적 화학요법의 역할은 추후의 전향적 연구를 통해 보다 명확히 규명되어야 할 것이며, 효과적인 약물 및 시행 주기에 대해서도 보다 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

결론

요로 이행세포암 환자에서 림프혈관 침범을 동반한 경우 보조적 화학요법이 암특이 생존율 향상에 도움이 될 것으로 기대가 된다. 따라서 림프혈관 침범을 동반한 요로 이행세포암 환자의 경우 종양학적 결과를 증대시키기 위하여 수술 후 적극적인 보조적 화학요법을 시행하는 것이 바람직할 것으로 생각한다. 림프혈관 침범을 보이는 요로 이행세포암 환자에서 보조적 화학요법의 역할은 추후의 전향적 연구를 통해 보다 명확히 규명되어야 할 것이다.

REFERENCES

1. Park SC, Chung H, Yoo CH, Lee JM, Lee GG, Moon KH, et al. The effectiveness of adjuvant chemotherapy in the transitional cell carcinoma of urinary bladder with lymph node involvement treated by radical cystectomy. *Korean J Urol* 2005;46:107-11
2. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the bladder cancer research consortium. *J Urol* 2006;176:2414-22
3. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Amiel GE, Lotan Y, Rogers CG, et al. Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clin Cancer Res* 2006;12:6663-76
4. Millikan R, Dinney C, Swanson D, Sweeney P, Ro JY, Smith TL, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001;19:4005-13
5. Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB, Russell PJ, Richie JP. Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1129-38
6. Park S, Hong B, Kim CS, Ahn H. The impact of tumor location on prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2004;171:621-5
7. Hong B, Park S, Hong JH, Kim CS, Ro JY, Ahn H. Prognostic value of lymphovascular invasion in transitional cell carcinoma of upper urinary tract. *Urology* 2005;65:692-6
8. Kikuchi E, Horiguchi Y, Nakashima J, Hatakeyama N, Matsumoto M, Nishiyama T, et al. Lymphovascular invasion independently predicts increased disease specific survival in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2005;174:2120-3
9. Hong SK, Kwak C, Jeon HG, Lee E, Lee SE. Do vascular, lymphatic, and perineural invasion have prognostic implications for bladder cancer after radical cystectomy? *Urology* 2005;65:697-702
10. Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI, 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. Dicken BJ, Saunders LD, Jhangri GS, de Gara C, Cass C, Andrews S, et al. Gastric cancer: establishing predictors of biologic behavior with use of population-based data. *Ann Surg Oncol* 2004;11:629-35
12. Woo CS, Silberman H, Nakamura SK, Ye W, Spoto R, Colburn W, et al. Lymph node status combined with lymphovascular invasion creates a more powerful tool for predicting outcome in patients with invasive breast cancer. *Am J Surg* 2002;184:337-40
13. Quek ML, Stein JP, Nichols PW, Cai J, Miranda G, Groshen S, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2005;174:103-6
14. Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2003;169:955-60
15. Harada K, Sakai I, Hara I, Eto H, Miyake H. Prognostic significance of vascular invasion in patients with bladder cancer who underwent radical cystectomy. *Int J Urol* 2005;12:250-5
16. Algaba F. Lymphovascular invasion as a prognostic tool for advanced bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2006;16:367-71
17. Abdel-Latif M, Abol-Enein H, El-Baz M, Ghoneim MA. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis. *J Urol* 2004;172:85-9
18. Hasui Y, Nishi S, Kitada S, Osada Y, Asada Y. The prognostic significance of vascular invasion in upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1992;148:1783-5
19. Dreicer R. Chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer in the perioperative setting: current standards. *Urol Oncol* 2007;25:72-5
20. Komatsu H, Tanabe N, Kubodera S, Maezawa H, Ueno A. The role of lymphadenectomy in the treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 1997;157:1622-4