



Sigara Kullanım Süresinin Mesane Kanserinin Tanı Anındaki Klinik ve Patolojik Özellikleriyle Olan İlişkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Duration of Smoking and Clinical and Pathologic Characteristics of Bladder Cancer at Diagnosis

Dr. Bora İrer¹, Dr. Filiz Dağ², Dr. Güven Aslan³

¹Izmir Büyükşehir Belediyesi Eşrefpaşa Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Izmir Büyükşehir Belediyesi Eşrefpaşa Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada sigara kullanım süresinin mesane kanserinin tanı anındaki klinik ve patolojik özellikleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde primer mesane tümörü tanısı ile transüretal mesane tümörü rezeksiyonu olan 41 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, sigara içme durumu ve tümör boyutu, sistoskopik görünümü, tümörün grade ve derecesi, histopatolojik incelemedeki lamina propria invazyonunun varlığı, nekroz ve enflamasyon varlığı gibi mesane tümörünün klinik ve patolojik özellikleri medikal kayıtlardan elde edildi. Bu özelliklerin sigara içiciliği ile olan ilişkisi retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 69,07 yıl ve ortalama sigara kullanım süresi 49,8 paket-yıl olarak saptandı. Sigara kullanım süresi ile tümörün boyutunun büyüklüğü, tümörün histolojik grade ve derecesi, tümörün solid görünümlü olması, tümörün lamina propria invazyonu göstermesi, tümörün skuamoid diferansiyasyon göstermesi ve tümörde histopatolojik enflamasyon ve nekroz varlığının bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu gösterdik.

Sonuç: Mesane tümörlü hastalardaki sigara kullanım süresi, üroloji ve patoloji uzmanına ilk tanı anındaki mesane tümörünün gösterebileceği agresiflik düzeyi hakkında bilgi verebilen önemli bir faktör olabilir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, sigara kullanım süresi, patolojik özellikler

Abstract

Objective: In this study, we aimed to evaluate the relationship between the duration of smoking and clinical and pathological characteristics of malignant bladder cancer at diagnosis.

Materials and Methods: In this study, a total of 41 patients who were diagnosed with primary bladder cancer and underwent transurethral resection of bladder tumor in our clinic were included in this study. Clinical and pathological features of bladder tumor such as demographic data, smoking status and tumor size, cystoscopic appearance, tumor grade and grade, presence of lamina propria invasion in histopathological examination, presence of necrosis and inflammation were obtained from medical records. The association of these properties with smoking was evaluated retrospectively.

Results: In this study, mean age of patients was determined to be 69.07 years and mean duration of smoking was 49.8 pack-years. We demonstrated that there was a statically significant relationship between duration of smoking and size of tumors, histological grade and grade of the tumor, solid appearance of the tumor, lamina propria invasion of the tumor, squamous differentiation of the tumor, and presence of histopathological inflammation and necrosis in the tumor.

Conclusion: The duration of smoking in patients with bladder cancer, may be an important factor that gives information about aggressivity of tumors at the diagnosis to urologist and pathologist.

Keywords: Bladder cancer, duration of smoking, pathological characteristics

Giriş

Mesane kanseri tüm kanserler içinde görülme sıklığı bakımından 9. sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2016 yılında tahmini yeni olgu sayısı 76,960 ve mesane kanseri nedeniyle oluşabilecek tahmini ölüm sayısı 16,390 olarak hesaplanmıştır (1). Ülkemizde ise 8 ilin verilerine dayanılarak yapılan çalışmada, 2006 yılında mesane kanseri yaşa standardize insidans hızı erkeklerde yüz binde 19,6 kadınlarda ise 2,5 olarak tahmin edilmiştir (2). Bu çalışmaya göre erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser tipi olup tüm kanserler içindeki oranı %8,5'tir (2). Mesane kanseri yaşlı popülasyonda görülen bir kanser olup görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve bu sebeple gelecekte hala önemli bir sağlık problemi olarak kalacaktır (1). Kuzey Amerika ve Avrupa'da mesane tümörlerinin %90'dan fazlası değişici epitel karsinomu ve yaklaşık %70-80'i kas invaziv olmayan hastalık olarak saptanmıştır. Bu olguların %70-80'i nadiren ölümcül olan, sık nüks gösteren evre Ta, T1 ve karsinoma in situ (TIS) tümörlerdir. Ta/T1 tümörlerin ancak %10'u metastatik hastalık yapabilen ve ölüme yol açabilen kas invaziv T2 tümörlere ilerlerler (3). Kas invaziv olmayan mesane kanserinin kas invaziv mesane kanserine ilerlemesinde rol alan risk faktörleri; tümörün evresi ve grade, tümör sayısı, büyüklüğü, TIS varlığı ve tanı konma yaşıdır.

Sigara içiciliği mesane kanseri gelişiminde rol oynayan başlıca risk faktörüdür. Sigara içmek mesane kanseri gelişimini 2-4 kat artırmaktadır (4). Sigara içmenin sıklığının artması, sigara içme süresinin uzaması, sigara içiciliğine erken yaşta başlama mesane kanseri gelişimini artıran risk faktörleri iken sigara içmeyi bırakmak bu riski azaltmaktadır (4). Literatürde sigara içiciliği ve mesane kanseri gelişimi ilişkisini gösteren birçok çalışma varken sınırlı sayıda çalışma sigara içimi ile ilk tanı sırasındaki klinik ve patolojik bulguların ilişkisini göstermektedir.

Biz bu çalışmada, mesane kanseri nedeniyle transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-MT) yapılan hastalarda sigara içmenin süresi ile hastaların klinik özellikleri ve cerrahi patoloji örneklerinin histopatolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Gereç ve Yöntem

2013-2016 yılları arasında Eşrefpaşa Hastanesi Üroloji Kliniği'nde primer mesane tümörü nedeniyle TUR-MT olan 41 hastanın hasta dosyaları, ameliyat raporları ve patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri (yaşları ve cinsiyetleri), sigara içme öyküleri; sigara kullanımının varlığı, miktarı ve paket yılı (günlük kullanılan paket x sigara kullanım yılı) (5) kaydedildi. Hastaların ameliyat raporlarından elde edilen tümör odak sayısı, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu ve tümör görünümü (papiller-solid) gibi veriler veri tabanına aktarıldı. Hastaların cerrahi örneklerinin patolojik değerlendirilmeleri sonucundaki, tümörün görünümü, tümörün histopatolojik tanısı, tümör histopatolojik grade, Mostofi grade ve derecesi, lamina propria invazyonunun varlığı, tümörün gösterdiği diferansiyasyonun tipi, enflamasyon ve nekroz varlığı değerlendirilip kaydedildi. Hastaların sigara kullanıp kullanmaması ve sigara kullanım süre ve miktarlarıyla tümörlerinin histopatolojik özellikleri arasındaki ilişki retrospektif olarak araştırıldı.

Çalışmamız retrospektif (dosya tarama) olduğundan etik kurul onayı ve hasta onamı alınmamıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22 programı kullanıldı. Pearson korelasyon testi, Student-t testi ve one-way ANOVA test ile hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile sigara kullanımının ilişkisi araştırıldı. P değeri 0,05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kliniğimizde 2013 ve 2016 yıllarında primer mesane tümörü tanısıyla TUR-MT olan 41 hastanın demografik ve patoloji verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 69,07 yıl olarak tespit edildi ve erkek hastalar çoğunlukta idi. Hastalarımızın tamamında sigara kullanım öyküsü vardı. Ortalama sigara kullanımı 1,3 paket/gün ve ortalama sigara kullanım süresi 49,8 paket-yıl olarak saptandı. Tümör boyutu <3 cm olan ile tümör boyutu >3 cm olan hastaların ortalama sigara içiciliği yılları sırasıyla 40±21,86 paket-yıl ve 66,67±37,21 paket-yıl olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Hastaların sigara kullanım süresi ile patolojisi değişici epitel karsinomu gelen hastaların klinik ve patolojik özellikleri arasındaki ilişkiye baktığımızda, sigara kullanım süresi ile tümörün boyutunun büyüklüğü, tümörün histolojik grade ve derecesi, tümörün solid görünümlü olması, tümörün lamina propria invazyonu göstermesi, tümörün skuamoid diferansiyasyon göstermesi ve tümörde enflamasyon

Tablo 1. Demografik bilgiler ve klinik özellikleri

Hasta sayısı	41
Yaş (ortalama)	69,07 yıl
Kadın	3
Erkek	38
Sigara kullanan hasta sayısı	41
Sigara kullanmayan hasta sayısı	0
Sigaraya başlangıç yaşı (ortalama)	32,73 yıl
Sigara paket/gün (ortalama)	1,3 paket/gün
Sigara paket yılı (ortalama)	49,8 paket x yıl
Tümör boyutu mm (ortalama)	25,1 mm
Tümör tek odak	23
Tümör çok odak	18
Papiller tümör	33
Solid tümör	8
Tümör boyutu <3 cm olan hasta sayısı	26
Tümör boyutu >3 cm olan hasta sayısı	15
Patolojik özellikler	
Değişici epitel karsinomu	40 hasta
Sarkomatoid tip karsinom	1 hasta
Lamina propria invazyonu +	22 hasta
Kas dokusu invazyonu	2 hasta
Histolojik grade 1	20 hasta
Histolojik grade 2	11 hasta
Histolojik grade 3	10 hasta
Skuamoid diferansiyasyon	4 hasta

Tablo 2. Sigara kullanım süresi ile klinik ve patolojik özellikler arasındaki ilişki

Tümör boyutu	r=0,501	p≤0,001
Solid görünüm	r=0,443	p=0,004
Histolojik grade ve derece	r=0,608	p≤0,001
Lamina propria invazyonu	r=0,480	p=0,003
Skuamoid diferansiyasyon	r=0,345	p=0,029
Enflamasyon	r=0,443	p=0,004
Nekroz	r=0,324	p=0,041

ve nekroz varlığının bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki (Tablo 2) olduğunu saptadık. Ayrıca hastaların sigaraya başlama yaşının düşüklüğü ile tümör boyutunun büyüklüğü, histopatolojik grade ve derece, lamina propria invazyonunun varlığı ve enflamasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı, fakat zayıf bir korelasyon olduğunu gösterdik (sırasıyla r=0,355, r=0,320, r=0,365 ve r=0,327 p<0,05). Hastalar histolojik gradelerine göre gruplandırıldığında ortalama sigara içiciliği paket-yılı histolojik grade 3 olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun bulundu (sırasıyla ortalama sigara içiciliği 35,68±18,55 paket-yıl, 55,45±38,10 paket-yıl ve 71,82±26,00 paket-yıl p<0,05).

Tartışma

Mesane kanseri dünya çapında görünme sıklığı bakımından 9. sırada, kanserden ölüm oranları bakımından ise 13. sırada yer almaktadır (6). Mesane kanserinin oluşmasında ve gelişmesinde genetik geçişten, çevresel faktörlere kadar uzanan birçok neden rol oynamaktadır. Sigara içiciliği mesane kanseri olgularının %50'sinden fazlasında görülen en önemli risk faktörüdür ve sigara içimi mesane kanseri gelişme riskini 2-4 kat artırmaktadır (7,8). Birçok çalışma sigara içiciliğinin sadece mesane kanserinin gelişiminde rol almadığını, hastalığın ilerlemesinde ve buna bağlı ortaya çıkan sonuçlarda rol aldığını da göstermiştir (9). Literatürdeki çalışmaların çoğunluğu kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde sigara içiciliği ile hastalık rekürrensi arasındaki ilişkiye ve ek olarak kanser progresyonuna odaklanmıştır. Bu çalışmalarda sigara içiciliği ile mesane kanseri rekürrensi ve mesane kanserinin progresyonu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (10,11,12). Ancak sigara içiciliği süresi ile mesane kanserinin tanı sırasındaki klinik ve patolojik özellikleri ile ilişkisini gösteren çalışma sayısı çok fazla değildir.

Bu çalışmada sigara içme süresinin uzaması ile tümörün tanı anındaki boyutunun büyüklüğü, sistoskopik görünümünün solid olması ve patolojik değerlendirme sırasındaki histolojik grade ve derecesinin yüksekliği, lamina propria invazyonunun varlığı, skuamatoid diferansiyasyon göstermesi, nekroz ve enflamasyon varlığının bulunması arasında ilişkili olabileceğini gösterdik. van Roekel ve ark. (13) geniş bir olgu sayısı içeren çalışmalarında mesane kanseri tanısı aldıkları anda sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre daha erken yaşta olduklarını, daha büyük çapta tümöre ve daha yüksek evre ve grade tümöre sahip olduklarını göstermişler. Pietzak ve ark. (14) ise ağır sigara içicilerinde (>30 paket-yıl) hafif sigara içicilerine (<30 paket-yıl) ve sigara içmeyenlere göre tanı anındaki mesane kanserinin patolojik özelliklerinin daha agresif olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalarının sonuçlarına benzer olarak bizim çalışmamızın

sonuçları da sigara içiciliğinin süresinin, kas invaziv olmayan mesane tümörünün prognozunu belirleyen tümör boyutu, lamina propria invazyonu, yüksek evre ve grade gibi tümör özelliklerini olumsuz etkileyerek, hastalığın seyrine etki edebilecek bir faktör olabileceğini göstermektedir. Ek olarak çalışmamızda tümör boyutu 3 cm'den büyük olan hastaların sigara içiciliği (paket-yıl) süresinin tümör boyutu 3 cm'den küçük hastalara göre daha fazla olduğu ve histolojik grade 3, grade 2 ve grade 1 hastaların sigara içiciliği (paket-yıl) sürelerinin istatistiksel olarak farklı olduğu bulunmuştur.

Literatürde birçok çalışma, sigara ve kas invaziv olmayan mesane kanseri arasındaki ilişkiyi incelerken sigara içme ya da içmeme, sigaraya başlama yaşı ve sigarayı bırakma süresinin hastalığa etkisini göz önünde bulundurmıştır (9,10,11,12,13). Ancak sigara kullanım süresinin ilk tanı anındaki patolojik özelliklerle ilişkisine odaklanan çalışma sayısı azdır (14). Biz çalışmamızda sigara kullanım süresini paket-yıl olarak hesapladık (5), klinik ve histopatolojik özelliklerle ilişkisini inceledik; fakat bizim çalışmamızın kısıtlılığı da retrospektif olması, olgu sayısının görece az olması ve sigara içmeyen mesane tümürlü hasta bulunmamasıdır.

Literatürde sigara kullanım süresinin kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve koroner kalp hastalığı gibi birçok kronik hastalığın başlangıç yaşını, hastalığın progresyonunu ve tedaviye yanıtını olumsuz etkilediğini gösteren birçok çalışma vardır (15,16,17). Yine literatürde, sigara içiminin kas invaziv olmayan mesane kanserinin tanı anındaki durumuna, tekrarlama sıklığına ve progresyonuna etkileri birçok çalışmada gösterilmektedir. Tüm bu literatür sonuçlarıyla birlikte, bu çalışma, sigara içimi süresinin mesane kanserinin tanı anındaki klinik ve patolojik özellikleriyle ilişkili olabileceğini göstermesi nedeniyle daha sonra geniş sayılı daha ayrıntılı planlanabilecek çalışmalara ışık tutabilecektir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın düşük hasta sayısına sahip olması ve retrospektif olarak dizayn edilmesi başlıca kısıtlayıcı faktörlerdir.

Sonuç

Çalışmamızda, mesane kanserli hastalarda sigara kullanım süresi uzunluğu ile tümörün tanı anındaki histopatolojik özellikleri arasında olumsuz bir ilişki olduğunu gösterdik. Sigara kullanım süresi arttıkça tümör tanı anında daha büyük, daha yüksek evre ve grade ve daha agresif patolojik özellikler göstermekteydi. Sigara kullanım süresinin uzunluğu hastaların tanı anındaki klinik ve patolojik özellikleri üzerine kötü etkiye sahip olabilir. Bu da üroloji ve patoloji uzmanına, ilk tanı anında mesane tümörünün gösterebileceği agresiflik düzeyi hakkında ön bilgi verebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma olması nedeniyle etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif olduğundan hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.İ., F.D., Konsept: B.İ., G.A., Dizayn: B.İ., G.A., Veri Toplama veya İşleme: B.İ., F.D., Analiz

veya Yorumlama: B.İ., F.D., G.A., Literatür Arama: B.İ., Yazan: B.İ.
Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
2. Eser S, Yakut C, Özdemir R, et al. Cancer Incidence Rates in Turkey in 2006: A Detailed Registry Based Estimation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:1731-1739.
3. Morrisson AS, Proppe KH, Verhoek WG, et al. Histologic features of bladder cancer in Boston, USA, Manchester, UK, and Nogaya, Japan. *Int J Cancer* 1982;30:701-705.
4. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000;89:630-639.
5. National Cancer Institute Definition of Pack Year. http://www.cancer.gov/Templates/db_alpha.aspx?CdrID=306510, 1 Kasım 2010.
6. Tan WS, Rodney S, Lamb B, et al. Management of non-muscle invasive bladder cancer: a comprehensive analysis of guidelines from the United States, Europe and Asia. *Cancer Treat Rev* 2016;47:22-31.
7. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-241.
8. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;17;306:737-745.
9. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol* 2016;45:857-870.
10. Chen CH, Shun CT, Huang KH, et al. Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2007;100:281-286.
11. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent non-muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2012;188:2120-2127.
12. Rink M, Furberg H, Zabor EC, et al. Impact of smoking and smoking cessation on oncologic outcomes in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:724-732.
13. van Roekel EH, Cheng KK, James ND, et al. Smoking is associated with lower age, higher grade, higher stage, and larger size of malignant bladder tumors at diagnosis. *Int J Cancer* 2013;15;133:446-454.
14. Pietzak EJ, Mucksavage P, Guzzo TJ, et al. Heavy Cigarette Smoking and Aggressive Bladder Cancer at Initial Presentation. *Urology* 2015;86:968-972.
15. Wagena EJ, van der Meer RM, Ostelo RJ, et al. The efficacy of smoking cessation strategies in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from a systematic review. *Respir Med* 2004;98:805-815.
16. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in the relation to smoking: 50 years' observations on the male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
17. Freund KM, Belanger AJ, D'Agostino RB, Kannel WB. The health risks of smoking. The Framingham Study: 34 years of follow-up. *Ann Epidemiol* 1993;3:417-424.