

SİGARA İÇME ALIŞKANLIĞININ MESANE TÜMÖRÜ PROGNOZU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA

INFLUENCE OF SMOKING ON THE PROGNOSIS OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF BLADDER: A CASE-CONTROLLED STUDY

ADAYENER C., ERDEN D., ŞENKUL T., KARADEMİR K., BAYKAL K., İŞERİ C.
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: Bladder cancer is one of the most common diseases treated by urologists and most of them are transitional cell carcinomas. In men, it is the fourth most common cancer after prostate, lung and colorectal cancer. It is the eighth most common cancer, accounting for 2.3% of all cancers in women. The relationship between smoking and transitional cell carcinoma (TCCa) of the bladder is well known. It is established that patients with TCCa who smoke cigarettes have worse prognosis than who don't smoke.

Materials and Methods: To show the relation between smoking and TCCa, we correlated the smoking habits of the cases with TCCa and the control group who doesn't have the disease. We also evaluated the disease prognosis of the quitters and the continued smokers.

Results: We evaluated the medical records of 249 cases having transitional cell carcinoma between 1990 and 2001. Gender, ages, smoking habits and the presence of intravesical treatment of patients and stage, degree, the greatest dimension and multifocality of primary tumor was noted. The smoking rate of cases with TCCa and the control group consisted of 200 patients who doesn't have TCCa was 65.4% and 33% respectively.

Superficial TCCa having 173 cases evaluated in 3 groups by smoking habits as non-smokers, quitters and continued smokers. The recurrence and progression rate of tumor evaluated. We found 63.5% recurrence free rate in 58 month of follow-up rate. This rate was 44.4% in young, 60.6% in males, 49.1% in cases with multifocal tumors and 57.5 % in cases who have bigger than 2.5 cm primary tumor and 48.1% within continued smokers. These rates were significantly and statistically lower than the others. The difference between tumor's stage and degree in three groups was not found statistically significant.

Conclusion: The relation between the tobacco using and TCCa should be well explained to patients and the continued smokers should be follow up closely because of the high risk of recurrence.

Key Words: Smoking, bladder, tumor, prognosis

ÖZET

Sigara içme alışkanlığı ve mesane tümörü arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. İçilen sigara miktarı ve süresi de hastalığa yakalanma riski üzerinde etkilidir. Sigara içen yüzeysel TCCa'lı olguların içmeyenlere göre prognozunun daha kötü olduğu belirtilmiştir. Sigara içmenin mesane tümörü üzerindeki etkisini ortaya koyabilmek için, mesane tümürlü olgularımızın sigara içme alışkanlığı oranlarını, aynı yaş grubundaki sağlam olgularla ve tümör tanısı konduktan sonra içmeye devam eden olgular ile diğer olguların prognozlarını karşılaştırdık.

Kliniğimizde 1990-2001 yılları arasında takip edilen 249 mesane tümürlü olguda sigara kullanma oranı %65.4, mesane tümörü olmayan benzer yaş grubundaki 200 sağlam olguda ise %33 olarak bulundu.

Toplam 173 yüzeysel mesane tümürlü olgu, hiç sigara kullanmamış, tanı konduktan sonra bırakmış ve halen içmeye devam eden olgular olarak 3 gruba ayrıldı ve tümörün tekrarlama ve progresyon oranları belirlenerek hastalıksızlık oranları bulundu. Buna göre genel toplamda ortalama 58 aylık takip sonucunda %63.5 olan hastalıksızlık oranının genç ve erkek olgularda, tümör çapı 2.5 cm'den büyük ve çok odaklı olan olgularda ve özellikle tümör tanısı konduktan sonra sigara içmeye devam eden olgularda belirgin olarak daha düşük olduğu saptandı.

Sigara tüketiminin oldukça fazla olduğu ülkemizde mesane tümörü konan olgulara hastalıklarının sigara ile olan ilişkisi anlatılmalı, sigara içmeye devam eden olgular, tekrarlama riski yüksek diğer olgular gibi daha yakın takip edilmelidirler.

Anahtar Kelimeler: Sigara içimi, mesane tümörü, prognoz

GİRİŞ

Üriner sistemde kanserin en sık rastlandığı yer mesanedir. Mesane kanseri erkeklerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra en sık görülen dördüncü kanser türüdür ve kadınlara göre 2.7 kat daha sık rastlanır¹.

Sigara içme alışkanlığının mesane tümörü ile ilgisi iyi bilinmekte ve literatürde bununla ilgili bir çok çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada sigara içicilerin mesane tümörüne yakalanma riskinin içmeyenlere göre 4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir². Bir diğer çalışmada sigara içme süresi ve içilen sigara miktarının da mesane kanserine yakalanma riskinde etkili olduğu ifade edilmiş ve mesane kanserli olgularda sağlam olgulara göre sigaraya 18 yaşından önce başlama ve günde 30 adetten fazla içme oranının daha fazla olduğu rapor edilmiştir³. Yine bir çalışmada sigara içmeyi bırakanların içicilerden daha az oranda kansere yakalanma riskine sahip olduğu belirtilmiştir⁴.

Sigara içme alışkanlığının mesane tümörlü olguların prognozundaki etkisi de araştırılmış ve yüzeysel mesane tümörlü olgularda tümörün evre ve derecesinden bağımsız olarak tekrarlama riskini belirgin oranda artırdığı saptanmıştır⁵.

Sigara içme alışkanlığının çok yaygın olduğu ülkemizde mesane tümörü ve sigara ile ilgili yapılan bir çalışmada Ege bölgesinde 347 mesane tümörlü olgunun %93.9'unun sigara içtiği belirtilmişken bu oran Almanya'da yapılan benzer bir çalışmada % 58.3 olarak rapor edilmiştir^{6,7}.

Yüksek tekrarlama ve progresyon oranları nedeniyle yüzeysel mesane tümörlü olgular tümörün rezeksiyonu sonrasında sık aralıklarla radyolojik ve endoskopik olarak kontrol edilmektedirler. Mesane tümörünün evresi, derecesi, büyüklüğü ve çok odaklı olma özelliği prognozun belirlenmesinde kullanılmaktadır. Tekrarlama açısından riskli olgulara rezeksiyon sonrası intravezikal immüno-kemoterapi uygulanmakta veya böyle olgular daha sık aralıklarla takip edilmektedirler. Sigara ve mesane tümörü arasında iyi bilinen ilişki olmasına ve hastalar bu açıdan bilgilendirilmelerine rağmen sigara içen olguların %50'si rezeksiyon sonrası tütün kullanma alışkanlıklarından vazgeçmemektedirler⁸.

Biz çalışmamızda sigara içmeye devam eden yüzeysel mesane TCCa'lı olgularımızın daha yakın takip edilmeleri gerektiği tezinin doğruluğu için, sigara içme alışkanlığının tümör prognozu üzerine olan etkisini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde 1990-2001 yılları arasında mesane tümörü tanısı alan ve takip edilen olgular retrospektif olarak tarandı. Olguların dosyalarından ilk tanı yaşları, sigara içme durumları, primer tümörün evre ve derecesi, tümör çapı ve sayısı, intravezikal tedavi varlığı not edildi. Olguların hastalıklarının tekrarlama durumları ve progresyon gösterip göstermedikleri belirlendi.

Kontrol grubuna, kliniğimizde Benin Prostat Hipertrofisi tanısı alıp Transüretal Prostat Rezeksiyonu uygulanan erkek olgular ve çeşitli tanılarla kliniğimizde yatan ve üriner ultrasonografi ile mesane tümörü olmadıkları doğrulanan bayan olgular dahil edildi.

Olguların sigara içme durumları, içmeyenler, tümör tanısı konduktan sonra bırakanlar ve içmeye devam edenler olarak üç gruba ayrıldı. En az 5 yıl boyunca günde 5 adetten fazla sigara içenler içici olarak değerlendirildi.

Olgular primer tümör çapının 2.5 cm'den büyük ve küçük olması durumu ve tek veya birden fazla olması durumuna göre ayrı ayrı gruplandırıldı.

Yüzeysel tümörlü olgular ilk yıl her üç ayda bir, izleyen iki yıl boyunca altı ayda bir ve daha sonra yılda bir kez sistoskopi ile kontrol edildiler. Olgulardan yılda bir kez intravenöz piyelografi çektirmeleri istendi.

Olguların üçüncü ayındaki ilk sistoskopilerinden sonraki kontrollerinde tümöre rastlanması durumu nüks olarak değerlendirildi. Nükslerde tümörün evre veya derecesinin primer tümörden fazla olması durumu ise progresyon olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz, bilgisayar ortamında windows için hazırlanmış bir paket program ile (SPSS inc. Chicago IL) yapıldı. Değişkenlerin hastalıklı oranlarına göre durumları, ki kare testi ile ve birbirleri ile olan ilişkileri ise Cox çok değişkenli analiz ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya sigara içme durumları bilinen, yaş ortalaması 62.9, 209 erkek, 40 kadın toplam 249 mesane tümörlü olgu dahil edildi. Olguların %65.4'ü (163/249) sigara içtiklerini ifade ettiler. Bu oran yüzeysel mesane tümörlü olgularda % 58.3 (101/173) iken, invaziv olgularda %81.5 (62/76) olarak ölçüldü. Aynı yaş gurubundaki (ort. 63.4) 158 erkek, 42 kadın toplam 200 kişilik kontrol gurubunda ise %33 olarak belirlendi (Tablo 1).

	Olgu Sayısı	Sigara içenler (%)
Mesane Tm.	249	163 (65.4)
Erkekler	209	145 (66.9)
Kadınlar	40	18 (45)
Yüzeysel tm.	173	101 (58.3)
İnvaziv tm.	76	62 (81.5)
Kontrol gurubu	200	66 (33)
Erkekler	158	54 (34.1)
Kadınlar	42	12 (28.5)

Tablo 1. Mesane tümörlü olguların ve kontrol gurubunun sigara içme yüzdeleri

Yüzeysel mesane tümörlü 173 olgunun cinsiyet, yaş, tümör özellikleri ve rezeksiyon sonrası intravezikal immünoterapi uygulanma durumlarının sigara alışkanlıklarına göre dağılımı ise tablo 2'de olduğu gibidir. Toplam 173 yüzeysel mesane

tümörlü olgunun 72'si hiç sigara içmemiş, 74'ü tümör tanısı konduktan sonra bırakmış ve 27'si ise tanı konduktan sonra içmeye devam etmişlerdir. Erkeklerle kıyaslandığında hiç sigara içmemiş kadın olguların, içmiş bırakmış veya halen içen olgulara göre daha yüksek oranda oldukları görüldü ($p=0.05$). Üç grup arasında tümör evresi, derecesi, primer tümör çapı, odak sayısı ve rezeksiyon sonrası immünoterapi uygulanımı açısından belirgin fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Toplam 173 yüzeysel mesane tümörlü olgudan ortalama 58 aylık izlem sonrasında 63'ünün nüks ettiği ve bu olgulardan 23'ünün progresyon gösterdiği saptandı. Tüm olguların hastalıksızlık oranı %63.5'tir. Bu oran hiç sigara içmemiş olgularda %69.4 iken, tümör tanısı aldıktan sonra sigara içmeye devam eden olgularda %48.1 olarak saptandı ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin fark olduğu tespit edildi. Erkek olguların kadın olgulara göre ve genç olguların yaşlılara göre daha düşük hastalıksızlık oranlarına sahip olduğu tespit edildi. Primer tümör çapı 2.5 cm'den büyük ve çok odaklı olguların, küçük çaplı ve tek odaklı tümörlü olgulara göre daha fazla nüks ettikleri saptandı. Bununla birlikte primer tümörün evre ve derecesinin nüks ve progresyonda etkili olmadığı görüldü (Tablo 3).

	Sigara içmeyenler	İçmiş bırakmışlar	Halen içenler	P değeri
Toplam olgu sayısı	72	74	27	
Erkek	54	66	25	
Kadın	18	8	2	
Yaş Ortalaması	65.7	60.8	58	0.07
* Tm evresi Ta	39	30	10	
T1	24	31	12	0.09
* Tm derecesi 1	20	23	7	
2	28	30	10	
3	15	8	5	0.4
Tm çapı < 2.5 cm	39	43	11	
Tm çapı > 5 cm	33	31	16	0.2
Çok odaklı	27	24	10	
Tek odaklı	45	50	17	0.1
İmmünoterapi (+)	29	32	12	
İmmünoterapi (-)	47	40	13	0.3

Tablo 2. Olguların ve tümör özelliklerinin sigara içme durumlarına göre dağılımı (*: Tümör evre ve derecesi bilinen olgu sayısı toplam 146'dır.)

	Olgu sayısı	Nüks (n)	Progresyon (n)	Hastalıklı oranı	p değeri
Sigara içme durumu					p < 0.05
İçmeyenler	72	22	9	% 69.4	
İçmiş bırakmışlar	74	27	7	% 63.5	
Halen içenler	27	14	7	% 48.1	
Cinsiyet					p < 0.05
Erkek	145	57	22	% 60.6	
Kadın	28	6	1	% 78.5	
Yaş					p < 0.05
< 50	27	15	5	% 44.4	
50 – 60	44	21	5	% 52.2	
60 – 70	62	17	8	% 72.5	
> 70	40	10	5	% 75	
Evre (*)					p > 0.05
Ta	79	22	9	% 72.1	
T1	67	20	7	% 70.1	
Derece (*)					p > 0.05
1	50	17	8	% 66	
2	68	17	4	% 75	
3	28	8	4	% 71	
Tümör çapı					p < 0.05
< 2.5 cm	93	29	10	% 68.8	
> 2.5 cm	80	34	13	% 57.5	
Çok odaklı olma					p < 0.05
(+)	61	31	12	% 49.1	
(-)	112	32	11	% 71.4	
Genel toplam	173	63	23	% 63.5	

Tablo 3. Olguların tümör özellikleri ve sigara içme durumlarının nüks ve progresyon ile ilişkisi (*: Tümör evre ve derecesi bilinen olgu sayısı toplam 146'dır.)

TARTIŞMA

Sigara kullanma alışkanlığı ile mesane tümörü arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Dünya literatüründe sıkça işlenmesine rağmen yüksek oranda sigara tüketilen ülkemizde bu konu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Gümüş ve arkadaşları Ege bölgesinde yaptıkları çalışmalarında yaş ortalaması 62.1 olan toplam 347 mesane tümürlü olgudan %93.9'unun sigara içtiğini belirtmişlerdir⁶. Bizim çalışmamızda ise aynı benzer yaş ortalamasına sahip mesane tümürlü olguların sigara kullanma alışkanlığı oranı %65.4 olarak bulundu. Bu aradaki belirgin fark, Gümüş ve arkadaşlarının çalışmasındaki olguların büyük çoğunluğunun erkek olmasından (%95.6) kaynaklanıyor olabilir. Nitekim bizim serimizde erkekler tüm olguların %66.9'unu oluşturmaktadır.

Çalışmamızda, mesane tümürlü olgular ile aynı yaş grubundaki sağlam olguların sigara kul-

lanma oranları arasında belirgin bir fark olduğu görüldü. Primer tanısı invaziv mesane tümörü olan olguların sigara kullanma oranı %81.5 iken aynı oran yüzeysel tümürlü olgularda %58.3 ve kontrol grubunda %33 olarak tespit edildi. Mesane tümörüne, dünya literatüründeki çalışmalarda da belirtildiği gibi⁷ bizim ülkemizde de sigara içenlerde daha sık rastlanmaktadır.

Çalışmamızda, ortalama 58 ay takip ettiğimiz yüzeysel mesane tümürlü olguları, hastalığın tekrarlama ve progresyon göstermesi açısından da değerlendirdik. Olguları, tümörün tekrarlama ve progresyon göstermesine etkili olduğu bir çok çalışmada gösterilen, primer tümörün evresi, derecesi, en büyük tümör çapı, odak sayısı ve rezeksiyon sonrası immünoterapi uygulaması gibi faktörlerle birlikte sigara içme alışkanlıklarına göre araştırdık. Olguları, tümörün prognozuna etki eden tümör karakteristikleri açısından belirgin

fark olmayan ve hiç sigara içmemiş, tümör tanısı konduğunda sigarayı bırakmış ve tümör tanısı konduktan sonra bırakmamış olanlar olarak üç ayrı gruba ayırdık.

Olguların hastaliksızlık oranlarının, sigara içme durumu, cinsiyet, yaş ve tümör karakteristیکlerine göre değerlendirilmesi sonrasında erkeklerin kadınlara göre, genç yaş grubunun ise yaşlılara göre daha sık nüks ettikleri görüldü.

Çalışmamızda, aynı Carpenter ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi⁵ primer tümörün evre ve derecesinin, tümörün prognozuna etkili olmadığı görüldü. Bununla birlikte primer tümörün en büyük çapının 2.5 cm'den fazla olması ve tümörün çok odaklı olması durumunun nüks ve progresyonda etkili olduğu görüldü. Olguların sigara içme durumlarının tümör prognozunda belirgin olarak etkili olduğu ve hiç sigara kullanmayan mesane tümörlü olgularda 58 aylık hastaliksızlık oranının %69.4 halen içen olgularda ise %48.1 olduğu görüldü.

Sonuç olarak, yüksek oranda sigara tüketiminin olduğu toplumumuzda, mesane tümör tanısı konan olgulara hastalıklarının sigara tüketimi ile olan yakın ilgisi anlatılmalıdır. Bizim serimizde sigara içen olguların %74'ü bilgilendirme sonrası sigara alışkanlıklarını terk etmiş, %26'sı ise içmeye devam etmiştir. Sigara kullanımına devam eden bu olgular, tekrarlama riski yüksek, büyük çaplı veya çok odaklı tümöre sahip, genç ve erkek olgular gibi daha dikkatli takip edilmeli

veya takip protokolleri bir kez daha gözden geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- **Catalona W:** Urothelial Tumors of the Urinary Tract. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Editors. Campbell's urology. 6th Edition. Philadelphia: WB Saunders, 1094-1194, 1992
- 2- **Burch JD, Rohan TE, Howe GR et al:** Risk of Bladder Cancer by Source and Type of Tobacco Exposure: A Case-Control Study. Int. J. Cancer 44: 622, 1989
- 3- **Sadetzki S, Bensal D, Blumstein T, Novikov I, Madon B:** Selected Risk Factors for Transitional cell Bladder Cancer. Med. Oncol Aug 17(3):179-182, 2000
- 4- **Augustine A, Hebert JR, Kabat GC et al:** Bladder Cancer in Relation to Cigarette Smoking. Cancer Res, 48:4405, 1988
- 5- **Carpenter AA:** Clinical Experience with TCCa of the Bladder with Special Reference to Smoking. J Urol Mar 141(3):527-528, 1989
- 6- **Gümüş B, Aras O, Ateşçi YZ, Müezzinoğlu T:** Aetiological Factors of Bladder Cancer in the Aegean Region of Turkey Between the years 1985-96. Int Urol Nephrol 31(2):197-202, 1999
- 7- **Golka K, Bondel T, Reckwitz T:** Occupational Risk Factors for Bladder carcinoma. A Case Control Study. Urologe A, Jul 38(4): 358-363, 1999
- 8- **Russo P, Fleshner NE, Garland J, Moodel A, Herr H, Fair WR:** Prevalance and Patterns of Tobacco Use in Patients with Superficial Bladder Cancer J Urol 136:152 1A, 1996