

Kas İnvaziv Olmayan Mesane Karsinomlu Hastalarda Klinikopatolojik Parametrelerin Rekürrens ve Progresyonla İlişkisi

The Association Between the Clinicopathological Characteristics and the Recurrence and Progression in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer

Gülzade Özyalvaçlı¹, Mehmet Emin Özyalvaçlı², Adnan Gücük², Hesna Müzeyyen Astarçlı¹, Uğur Üyetürk², Eray Kemahlı²

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, Bolu

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı, Bolu

Özet

Amaç: Bu çalışmada Abant İzzet Baysal Üniversitesi (AİBÜ) Tıp Fakültesi'nde ilk tanısı pTa ve pT1 transizyonel hücreli mesane karsinomlu hastalarda evre ve grade gibi histopatolojik parametrelerin yanısıra yaş, tümör boyutu, tümör sayısı ve re-TUR gibi klinik verilerin rekürrens ve progresyonla ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Yöntem: 2008-2013 yılları arasındaki Abant İzzet Baysal Üniversitesi'nde ilk transüretal rezeksiyon (TUR) sonrası patolojik tanısı transizyonel hücreli mesane kanseri olarak rapor edilen (pTa, pT1) ardışık 119 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalara ait klinik veriler ve histopatolojik preparatlar AİBÜ Üroloji ve Patoloji A.D. arşivinden elde edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların 109'u erkek, 10'u bayandı. Ortalama takip süresi 30.14ay (2.86-80.74) idi. Univariate analizinde rekürrens ile tümör boyutu, grade'i, evresi, sayısı, Re-TUR ve sigara kullanımı arasında istatistiksel fark varken progresyon ile tümör grade'i, boyutu, sayısı ve sigara kullanımı arasında istatistiksel fark vardı. Multivariate analizde rekürrens belirlemede bağımsız prediktif faktörler tümör boyutu (OR: 5.26,%95CI: 1.42-19.55) ve sigara kullanımı (OR: 4.65,%95CI: 1.23-17.53) iken progresyonu belirlemede sadece tümör grade'i saptandı (OR: 5.32,%95CI 1.37-20.59). Kaplan Meier analizinde tümör boyutu <3 olan hastalar ile ≥3 cm'nin üzerindeki hastalarda tahmini rekürrens zamanı sırasıyla 14.8ay (11.41-18.31) ve 7.6 ay (5.76-9.49) iken tümör sayısı tekli grup ile çoklu grupta sırasıyla 14.43ay (6.51-22.35) ve 7.17ay (5.63-8.70) idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0.009).

Sonuç: pTa ve pT1 mesane tümörlü hastaların progresyonunu öngörmede grade'in tek başına çok önemli olduğu ve WHO 2004'te güncellenen ikili derecelendirme sisteminin bu tümörleri derecelendirmede daha kolay ve uygun olabileceği düşünülmüştür. Evrelendirmede bu tümörlerin rekürrens açısından farklılık gösterdiği ve aslında klinik olarak yüzeysel başlığı altında aynı kategoride yer almasının çok da doğru bir yaklaşım olmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mesane karsinomu, grade, evre, rekürrens, progresyon.

Abstract

Objective: In this study our aim was to determine the association between the histopathological (such as grade and stage) and clinical parameters (age, tumor size, the number of tumor and re-TUR) and prognosis in pTa and pT1 bladder carcinomas which diagnosed in Medical Faculty of Abant İzzet Baysal University (AIBU).

Method: In total 119 consecutive and newly diagnosed patients with pTa and pT1 bladder tumors were analyzed retrospectively between 2008 and 2013. The histopathological and clinical data were obtained from Pathology and Urology Department of AIBU.

Results: There were 109 men and 10 women in this study. The average follow-up period was 30.14 months (2.86-80.74). There was statistically significant difference between recurrence and tumor size, grade, stage, the number of tumors, re-TUR and smoking; as well as between progression and grade, tumor size, the number of tumors and smoking in univariate analyses. The independent predictive markers were tumor size (OR: 5.26, %95CI: 1.42-19.55) and smoking (OR: 4.65,%95CI: 1.23-17.53) in recurrence and only grade (OR: 5.32,%95CI 1.37-20.59) in progression according to multivariate analyses. The estimated recurrence time was respectively 14,8 months (11.41-18.31) and 7,6 months (5.76-9.49) in the size of tumor <3 and ≥3 cm and 14.43 months (6.51-22.35) and 7.17 months (5.63-8.70) in single group of tumor numbers and multiple group of tumor numbers. There were statistically significant differences between groups (p=0.009).

Conclusion: Grade is independent predictor of pTa and pT1 bladder cancer progression. Our thought that the using of 2004 World Health Organization (WHO) binary grading system is easy and convenient in bladder cancer grading. The nomenclature of pTa and pT1 bladder tumors as superficial tumors is not very accurate approach due to staging of these tumors shows differences in recurrence.

Keywords: Bladder cancer, grade, stage, recurrence, progression.

Giriş

Mesane karsinomu ürotalyal neoplaziler içerisinde en sık görülen tümördür (1). Mesane kanseri gelişimi multifaktöryeldir. Sigara içimi ve çeşitli kimyasal ajanlara maruziyet bunlar içerisinde en önemlileridir (2). Ancak mesane kanseri klinik gidişatı öngörülemeden bir hastalıktır (3). Bu kanserlerin yaklaşık %75'i tanı

anında mesanenin mukozasına (Ta) veya lamina propriaya (T1) sınırlı olmakla birlikte bunların bir kısmı ilerleyerek kas invaziv olabilmektedir. Ayrıca tanı anında lamina propria invazyonu olan ve daha sonra progresyon göstererek kasa invaziv hale gelen hastaların prognozu, ilk tanısı kas invaziv olanlardan daha kötüdür (4, 5).

İletişim Bilgisi / Correspondence

Yard. Doç. Dr. Gülzade Özyalvaçlı, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, Bolu

E-mail: gulzade78@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 20.12.2014 Kabul tarihi / Accepted: 21.01.2015

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None

Tablo 1: Rekürrens ve progresyon açısından hastaların univariate analiz sonuçları

Değişkenler	Rekürrens			Progresyon			
	Var	Yok	p	Var	Yok	p	
Yaş	≤ 65	13(%28.3)	22(%30.1)	0.720	3(%21.4)	32(%30.5)	0.721
	> 65	33(%71.2)	50(%68.5)		11(%78.6)	72(%68.6)	
Cinsiyet	Kadın	2(%4.3)	8(%11)	0.206	0(%)	10(%9.5)	0.228
	Erkek	44(%95.7)	65(%89)		14(%100)	95(%90.5)	
Grade	Low	20(%43.5)	63(%86.3)	<0.001	4(%28.6)	79(%75.2)	<0.001
	High	26(%56.5)	10(%13.7)		10(%71.4)	26(%24.8)	
Evre	pTa	9(%19.6)	29(%39.7)	0.022	4(%28.6)	34(%32.4)	0.774
	pT1	37(%80.4)	44(%60.3)		10(%71.4)	71(%67.6)	
Tümör boyut	< 3 cm	23(%50.0)	65(%89.0)	<0.001	6(%42.9)	82(%78.1)	0.005
	≥ 3 cm	23(%50.0)	8(%11.0)		8(%57.1)	23(%21.9)	
Tümör sayısı	Tekli	30(%65.2)	66(%90.4)	0.001	7(%50.0)	89(%84.8)	0.002
	Çoklu	16(%34.8)	7(%9.6)		7(%50.0)	16(15.2)	
Re-TUR	Yok	34(%73.9)	68(%93.2)	0.003	11(%78.6)	91(%86.7)	0.416
	Var	12(%26.1)	5(%6.8)		3(%21.4)	14(%13.3)	
BCG uygulananımı	Yok	34(%73.9)	57(%78.1)	0.602	12(%85.7)	79(%75.2)	0.385
	Var	12(%26.1)	16(%21.9)		2(%14.3)	26(%24.8)	
Mitomisin uygulananımı	Yok	39(%84.8)	68(%93.2)	0.140	14(%100)	93(%88.6)	0.182
	Var	7(%15.2)	5(%6.8)		0(%)	12(%11.4)	
Sigara kullanımı	Yok	17(%40.5)	6(%16.2)	0.018	0(%)	23(%34.3)	0.016
	Var	25(%59.5)	31(%83.8)		12(%100)	44(%65.7)	

Not: 1 hastanın yaşına ulaşılamadı. BCG:Bacillus-Calmette Guerin

Tablo 2: Rekürrens açısından hastaların multivariate analiz değerlendirmesi

Değişkenler	Reference	Multivariate analysis		
		OR	95% CI	P
Yaş	≥65*	0.73	0.20-2.63	0.629
Cinsiyet	Erkek	0.45	0.06-3.19	0.428
Tümör boyutu	≥ 3 cm	5.26	1.42-19.55	0.013
Grade	High	4.93	1.44-16.86	0.011
Re-TUR		2.20	0.54-8.90	0.273
Sigara		4.65	1.23-17.53	0.024

Yapılan çalışmalarda ilk TUR materyali muskularis propria içerse de re-TUR veya radikal sistektomi sonrası evre yükselmesi oranları %20-%30 arasında bulunmuştur (6). Prognozu belirleyen en önemli özellikler ise histolojik grade ve evre dir. Bu tümörler histopatolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2004 yılında güncellediği grade'leme sistemine göre low grade ve high grade olarak derecelendirilir. Bu tümörlerde kullandığımız en yaygın evreleme sistemi ise 2009 TNM (Tümör, Nod, Metastaz) evrelemesidir (7).

Günümüzde mesane karsinomlarının klinik gidişatını öngörebilme açısından farklı moleküler ve immünohistokimyasal çalışmalar bulunsa da rekürrens ve progresyonu tahmin etmede European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC)'nin skorlama ve risk tablosu kullanılmaktadır. Hastaların takip ve tedavisini belirlerken klinisyenler tümör çapı, grade'i ve evresi gibi prognostik parametreleri ve kategorize edilmiş risk gruplarını göz önünde bulundurmaktadırlar (8).

Bu çalışmada AİBÜ Tıp Fakültesi'nde ilk tanısı pTa ve pT1 olan transizyonel hücreli mesane karsinomlu hastalarda evre ve grade gibi histopatolojik parametrelerin yanısıra yaş, tümör boyutu, tümör sayısı ve re-TUR gibi klinik verilerin rekürrens ve progresyonla ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

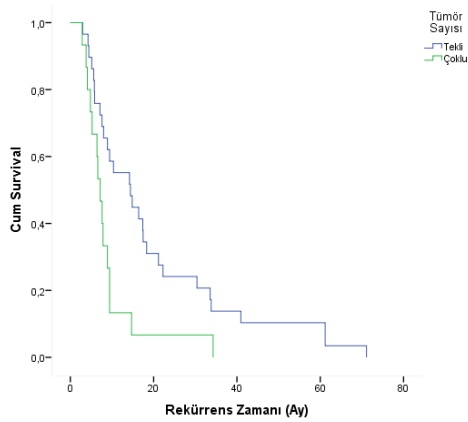
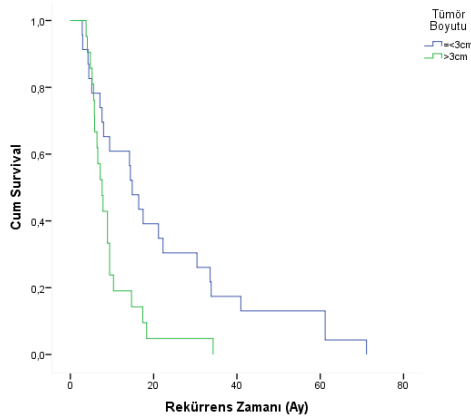
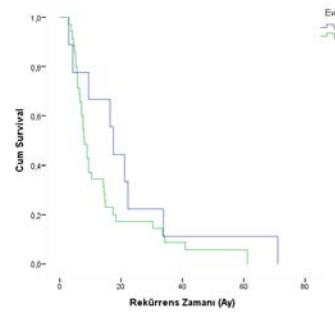
2008-2013 yılları arasındaki Abant İzzet Baysal Üniversitesi'nde ilk transüretal rezeksiyon (TUR) sonrası patolojik tanısı transizyonel hücreli mesane kanseri olarak rapor edilen (pTa, pT1) ardışık 119 hasta retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Bu hastalara ait klinik veriler (yaş, cinsiyet, grade, evre, sigara kullanımı, tümör boyutu ve sayısı, karsinoma in situ (CIS) varlığı, re-TUR, operasyon sonrası immunoterapi ve kemoterapi tedavisi) ve histopatolojik preparatlar Abant İzzet Baysal Üniversitesi Üroloji ve Patoloji Ana Bilim Dalı arşivinden elde edildi. Olguların arşivde bulunan parafin bloklarından 3-5 µm kalınlığında kesitler alınarak değerlendirildi. Tüm tümörler World Health Organization (WHO)/ International Society of Urological Pathology (ISUP) (2004)'e göre düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere derecelendirildi. Tümör evresi Union For International Cancer Control (UICC) 2009 TNM kalsifikasyonuna göre pTa ve pT1 olarak evrelendirildi.(9) CIS mevcudiyeti olan hasta sayısının çok az olmasından dolayı CIS içeren hastalar çalışma dışı tutuldu. Operasyon sonrası 6 hafta immunoterapi alan hastalar veya tek doz intravezikal kemoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bunun dışında kalanlar çalışma dışında tutuldu.



Tablo 3: Progresyon açısından hastaların multivariate analiz değerlendirmesi

Değişkenler	Reference	Multivariate analysis		
		OR	95% CI	P
Yaş	≥65*	1.63	0.39-6.8	0.502
Grade	High	5.32	1.37-20.59	0.015
Tümör boyutu	≥ 3 cm	2.32	0.64-8.44	0.202

Rekürrens ilk operasyondan sonra tekrarlayan herhangi bir patolojik evredeki transisyonel hücreli mesane tümörü olarak değerlendirildi. Re-TUR ise tam bir transüretal rezeksiyondan 2-6 hafta sonra yapılan TUR olarak değerlendirildi. Progresyon, ilk operasyon sonrası rekürrens gösteren tümörün patolojik evresinin artması olarak değerlendirildi.



İstatistiksel Metodlar

İstatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY) yazılımı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı için Kolmogorov-Smirnov testis kullanıldı. Değişkenlerin rekürrens ve progresyon açısından istatistiki anlamlı farkının bulunup bulunmadığı Ki-kare testi ile değerlendirildi. Tümör özellikleri, Re-TUR, BCG kullanımı, Mitomisin kullanımı ve sigara kullanımı ile rekürrens ve progresyon arasındaki korelasyon Spearman's Rank korelasyon testi ile bakıldı. Önceki analizde belirlenen olası faktörlerde rekürrens ve progresyon için bağımsız prediktif değerleri belirlemek için Lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı (CI) olarak ifade edildi. P<0.05 olanlar istatistiki olarak anlamlı kabul edildi. sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Aynı bir log rank analizi kullanılarak rekürrenste tümör özellikleri, Re-TUR, BCG kullanımı, Mitomisin kullanımı ve sigara kullanımının bağımsız etkileri değerlendirildi.

Tablo 4: Kaplan Meier analizine göre prognostik faktörlerin rekürrens zamanları

Değişkenler	Tahmini Süre	95% Confidence Interval	P	
Tümör Boyutu	< 3 cm	14.8	11.41-18.31	0.009
	≥ 3 cm	7.6	5.76-9.49	
Evre	pTa	17.5	14.32	0.163
	pT1	7.99	6.47-9.51	
Grade	Low	10.36	0-25.62	0.071
	High	7.86	6.18-9.53	
Tümör Sayısı	Tekli	14.43	6.51-22.35	0.009
	Çoklu	7.17	5.63-8.70	
Re-TUR	Yok	9.44	5.87	0.985
	Var	7.99	5.29-10.69	
BCG	Yok	9.44	6.38-12.49	0.680
	Var	8.91	6.40-11.43	
Mitomisin	Yok	8.91	7.16-10.66	0.721
	Var	7.59	0.97-14.22	

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 109'u erkek, 10'u bayan hastaydı. Ortalama takip süresi 30.14 ay (2.86-80.74) idi.

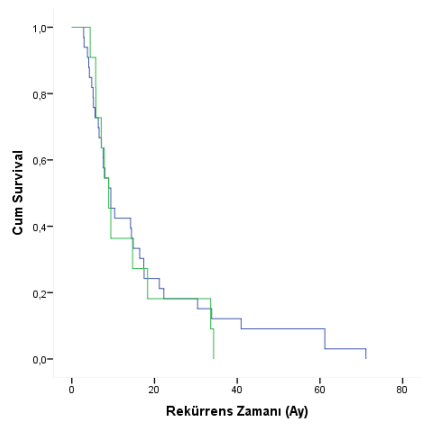
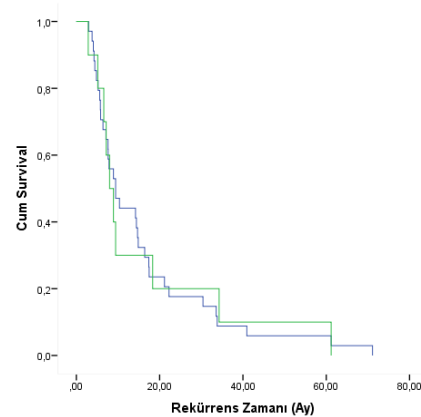
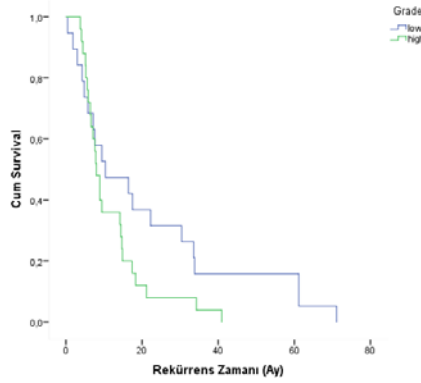
Spearman's korelasyon testine göre rekürrens ile tümör boyutu ($r=0.43$, $p<0.001$), tümör sayısı ($r=0.31$, $p=0.001$), tümör evresi ($r=0.21$, $p=0.022$), tümör grade'si ($r=0.454$, $p<0.001$), Re-TUR uygulanımı ($r=0.27$, $p=0.003$) ve sigara kullanımı ($r=0.27$, $p=0.018$) arasında pozitif korelasyon vardı. Fakat BCG ve Mitomisin kullanımı ile anlamlı korelasyon saptanmadı. Yine spearman's korelasyon testine göre progresyon ile tümör grade'si ($r=0.327$, $p<0.001$), tümör boyut ($r=0.26$, $p=0.005$), tümör sayı ($r=0.28$, $p=0.002$) ve sigara kullanımı ($r=0.27$, $p=0.016$) arasında pozitif korelasyon vardı. Fakat tümör evresi, Re-TUR, BCG ve

Mitomisin uygulanımı ile anlamlı korelasyon saptanmadı. Univariate analiz sonuçlarına göre rekürrens ile tümör boyutu, grade'si, evresi, sayısı, Re-TUR ve sigara kullanımı arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı. Aynı analiz sonuçlarına göre progresyon ile tümör grade'si, boyutu, sayısı ve sigara kullanımı arasında istatistiki anlamlı fark vardı (Tablo 1).

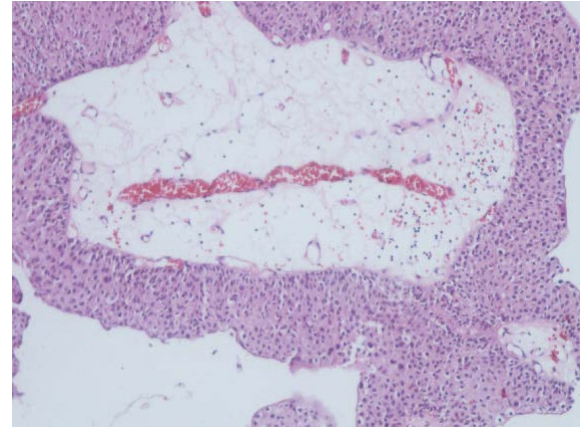
Multivariate logistic regresyon analizi sonuçlarına göre rekürrensi belirlemede bağımsız prediktif faktörler tümör boyutu (OR:5.26, %95 CI:1.42-19.55) ve sigara kullanımı (OR:4.65, %95 CI:1.23-17.53) idi (Tablo 2). Yine bu analize göre progresyonu belirlemede bağımsız prediktif faktör sadece tümör grade'si olarak saptandı (OR:5.32, %95 CI 1.37-20.59) (Tablo 3). Univariate analizde istatistiki olarak anlamlı çıkan tümör sayısı ile boyutu arasında ve tümör grade'i ile evresi



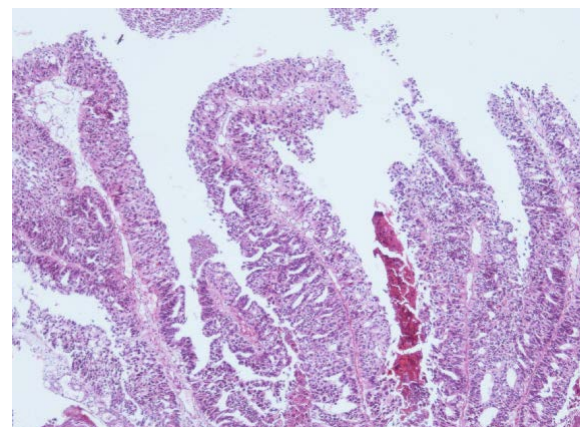
arasında anlamlı korelasyon olduğundan dolayı multivariate analizde sadece tümör boyutu ve grade'si değerlendirildi. Aynı zamanda univariate analiz değerlendirmesinde progresyon gösteren grupta kadın hastaların ve sigara içen hastaların sayısının sıfır olması nedeniyle multivariate analiz yapılırken cinsiyet ve sigara kullanımı istatistiğe alınmamıştır.



rekürrens zamanı 14.8 ay (11.41-18.31) iken 3 cm'nin üzerindeki hastalarda bu süre 7.6 ay (5.76-9.49) idi. Her iki grup arasında rekürrens zamanı açısından istatistiki anlamlı fark vardı (p=0.009) (Figür 1). Aynı analize göre tümör sayısı tekli olan hasta grubunda rekürrens zamanı 14.43 ay (6.51-22.35) iken çoklu sayıda tümürlü hasta grubunda bu süre 7.17 ay (5.63-8.70) idi (Figür 2). Her iki grup arasında rekürrens zamanı açısından istatistiki anlamlı fark vardı. (p=0.009) Rekürrens zamanı diğer parametreler açısından değerlendirildiğinde istatistiki anlamlı fark saptanmadı (Figür 3,4,5,6,7) (Tablo 4). Progresyon gösteren hastaların hiçbirinde bu analize göre istatistiki anlamlı fark saptamadık.



Resim 1. İnvaziv olmayan düşük dereceli (pTa, Low grade) bir ürotelyal karsinom (Hematoksilen/Eozin, x100)



Resim 2. İnvaziv yüksek dereceli (pT1, high grade) bir ürotelyal karsinom (Hematoksilen/Eozin, x40)

Kaplan Meier analizine göre tümör boyutunun 3 cm'nin altında olduğu hastalarda tahmini

Tartışma

EORTC'nin 2006 yılında klinisyenler için hazırladığı risk cetveline göre pTa ve pT1 transizyonel hücreli karsinomlarda bir yılda görülen ortalama rekürrens oranı %15-61 iken progresyon için bu oran %1-17 arasında bulunmuştur (10). Bu çalışmada multivariate analize göre klinikopatolojik parametrelerden yalnızca tümör sayısı, tümör çapı, rekürrens zamanı, evre, karsinoma in situ varlığı ve grade'in rekürrens ve progresyonu öngörmeye anlamlı bağımsız belirteçler olduğunu göstermiş ve tüm bunları kapsayan bir risk cetveli hazırlamışlardır. Bu cetvele göre total skoru 0 olanlar en iyi prognozu, 23 olanlar ise en kötü prognozu gösteren hasta grubu olarak değerlendirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda hastanemizdeki yüzeysel mesane tümörlü (pTa ve pT1) hastaların rekürrens ve progresyonunu belirlemede karsinoma in situ hariç bahsedilen prognostik faktörlerin rolü araştırılmıştır.

Mesane tümörlerinin derecelendirilmesiyle ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. 1972 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre transizyonel hücreli karsinomlar Grade I, Grade II ve Grade III olarak derecelendirilmişlerdir.(11) 2004'te ise WHO ve International Society of Urologic Pathologists (ISUP) tarafından kabul gören standard sınıflama sistemine göre bu tümörü oluşturan hücreler; nükleer çap, şekil, kromatin yapısı, nükleol belirginliği, mitoz varlığı ve şemsiye hücrelerinin durumu referans alınarak low grade ve high grade olarak ayrılmaktadır (12). Çalışmamızdaki tümör derecelendirmesi ikili sisteme göre yapılmış olup grade ile rekürrens ve progresyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Multivariate analize göre grade, progresyonu saptamada bağımsız prediktif faktördür. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Burger ve arkadaşları da high grade tümörlerin rekürrens ve progresyon göstermede low grade tümörlere göre istatistiksel olarak daha yüksek risk taşıdığını saptamışlardır.(13) Aynı zamanda çalışmamızda tümör derecesi ile evre arasında da istatistiksel anlamlı ilişki vardır. Yani düşük dereceli tümörler yüksek dereceli tümörlere göre daha az invazyon göstermişlerdir. Bu sonuçların anlamlı çıkması nedeniyle rutin pratikte

mesane tümörlerinde ikili derecelendirme sistemini kullanmanın patolojlar açısından daha kolay ve etkili bir metod olduğunu düşünmekteyiz.

Histopatolojik olarak belirlenen tümör evresinin de rekürrens ve agresif gidiş ile ilişkili olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (14-16). Her ne kadar pTa ve pT1 tümörler klinik olarak yüzeysel mesane tümörleri olarak tanımlansa da aslında bu iki antitenin biyolojik davranışı birbirinden farklıdır. pT1 tümörlerde tümör bazal membranı aşmış lamina propria girmiştir ve bu tümörler kas tabakasını infiltre etmemiş olsa da bazı çalışmalara göre progresyon açısından pTa tümörlere göre daha yüksek risk taşırlar (16). Bizim çalışmamızda ise evre ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki varken, bu ilişki progresyonda saptanmamıştır.

Çalışmamızda klinik parametrelerden tümör boyutu, tümör sayısı ve sigara kullanımı ile hem rekürrens hem de progresyon açısından istatistiksel anlamlı ilişki bulunurken re-TUR ile yalnızca rekürrens arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Multivariate analize göre tümör çapı ve sigara içimi rekürrensi göstermede bağımsız prediktif faktörlerdir. Lutzeyer ve arkadaşlarının 315 olguluk çalışmasında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde multifokal tümörlerin soliter tümörlere göre daha çok progresyon gösterdiği saptanmıştır (16). Çalışmamızda tümörsüz geçirilen süre, soliter tümörü olan ve küçük boyuta sahip tümörlerde, multifokal ve büyük boyutlu tümörlere göre daha uzundur. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Flamm ve arkadaşlarının 345 hastayı retrospektif olarak incelediği çalışmada rekürrenssiz geçen zamanın multifokal tümörlerde daha kısa olduğu gösterilmiştir (17).

Sigaranın mesane karsinomunda kötü prognostik faktör olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (18-20). Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda sigara kullanımının dozu ve süresi tam olarak tesbit edilememekle birlikte sigara kullanan kişilerde kullanmayanlara göre rekürrens ve progresyon oranları istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.



Sonuç olarak hastanemizdeki pTa ve pT1 mesane tümürlü hastaların progresyonunu öngörmeye grade'in tek başına çok önemli olduğu ve WHO 2004'te güncellenen ikili derecelendirme sisteminin bu tümörleri derecelendirmede daha kolay ve uygun olabileceği düşünülmüştür. Yine evrelendirmede bu tümörlerin rekürrens açısından farklılık gösterdiği ve aslında klinik olarak yüzeysel başlığı altında aynı kategoride yer almasının çok da doğru bir yaklaşım olmadığı sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol.* 2009 Jun;27(3):289-293.
2. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011 Aug 17;306(7):737-745.
3. Mungan NA, Kiemeny LA, van Dijck JA, van der Poel HG, Witjes JA. Gender differences in stage distribution of bladder cancer. *Urology.* 2000 Mar;55(3):368-371.
4. van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol.* 2011 Sep;60(3):493-500.
5. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, Kiemeny LA, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol.* 2004 Mar;45(3):292-296.
6. Shapur NK, Katz R, Pode D, Shapiro A, Yutkin V, Pizov G, et al. Is radical cystectomy mandatory in every patient with variant histology of bladder cancer. *Rare Tumors.* 2011 Apr 4;3(2):e22.
7. Cheng L, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol.* 2009 Jun;22 Suppl 2:S70-95.
8. Bertz S, Otto W, Denzinger S, Wieland WF, Burger M, Stohr R, et al. Combination of CK20 and Ki-67 immunostaining analysis predicts recurrence, progression, and cancer-specific survival in pT1 urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):218-226.
9. Kilicli-Camur N, Kilicaslan I, Gulluoglu MG, Esen T, Uysal V. Impact of p53 and Ki-67 in predicting recurrence and progression of superficial (pTa and pT1) urothelial cell carcinomas of urinary bladder. *Pathol Int.* 2002 Jul;52(7):463-469.
10. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006 Mar;49(3):466-465; discussion 475-467.
11. FK Mostofi: Histological typing of urinary tumors, In: Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H (Eds): World Health Organization, 10th edition, Geneva 1973.
12. Epstein JI: Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. In: Epstein JI, Eble JN, Sesterhenn I, Sauter G (Eds): World Health Organization Classification of Tumors. IARC Press, Lyon, France 2004:93
13. Burger M, Denzinger S, Wieland WF, Stief CG, Hartmann A, Zaak D. Does the current World Health Organization classification predict the outcome better in patients with noninvasive bladder cancer of early or regular onset? *BJU Int.* 2008 Jul;102(2):194-197.
14. Moyano Calvo JL, Romero Diaz A, Ortiz Gamiz A, Sanchez Sanchez E, Blanco Palenciano E, Arribas Rodriguez JM, et al. [The prognostic factors in T1 superficial bladder carcinoma. Our experience]. *Arch Esp Urol.* 1999 Jun;52(5):465-470.
15. Portillo Martin JA, Val Bernal F, Garijo Ayanza F, Buelta Carrillo L, Martin Garcia B, Hernandez Rodriguez R, et al. [Prognostic factors in 243 transitional carcinomas of the bladder (II): microscopic parameters of the tumor and staging]. *Arch Esp Urol.* 1991 Mar;44(2):161-168.
16. Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol.* 1982 Feb;127(2):250-252.
17. Flamm J, Havelec L. Factors affecting survival in primary superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 1990;17(2):113-118.
18. Rink M, Furberg H, Zabor EC, Xylinas E, Babjuk M, Pycha A, et al. Impact of smoking and smoking cessation on oncologic outcomes in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2013 Apr;63(4):724-732.
19. Lammers RJ, Witjes WP, Hendricksen K, Caris CT, Janzing-Pastors MH, Witjes JA. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):713-720.
20. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, Hansen J, Pycha A, Comploj E, et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2012 Dec;188(6):2120-2127.

