

Mesane Kanserinde Yaş Ve Cinsiyetin Klinik-Patolojik Sonuçlar Üzerindeki Belirleyici Rolü*

THE SIGNIFICANCE OF AGE AND GENDER ON CLINIC-PATHOLOGIC OUTCOMES OF BLADDER CANCER

Güven ASLAN, Elnur MAMMADOV

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda yaş ve cinsiyetin mesane kanserli olgularda klinik ve patolojik özellikler üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya, kliniğimizde primer mesane kanseri tanısı konulan ve verileri kaydedilmiş 329 olgu dahil edildi. Hastalar cinsiyetlerine göre ve 60 yaş altı ve üstü olacak şekilde gruplandırılarak primer tümör patolojik özellikleri, eşlik eden carsinoma in situ varlığı, tümör derecesi ve ilk sistoskopideki nüks yönünden değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda 42 bayan ve 287 erkek hasta mevcuttu (kadın erkek oranı 6,8:1). Kadın hastalarda T1 evresinde hastalık ve yüksek grade daha yüksek oranda gözlemlendi ve ilk sistoskopide daha yüksek nüks oranı gözlemlendi. Erkek hastalarda eşlik eden CIS kadınlara nazaran daha yüksek oranda tespit edildi. 60 yaş altındaki genç hastalarda T1 evresinde daha çok hasta mevcuttu. Genç hastalarda daha yüksek grade ve anlamlı fark gösteren CIS eşlik etmekteydi. Ek olarak yine genç hastalarda ilk sistoskopide nüks oranı daha yüksekti.

Sonuç: Kadın hastalarda daha agresif tümör özellikleri gözlenmektedir. Erkeklerde yüksek oranda eşlik eden CIS; sigara kullanımı ile ilişkili olabilir. Genç hastalarda yüksek evre ve gradeli, yüksek riskli hastalık daha sık gözlenmektedir. Genç hastalarda bu bulgular ışığında daha agresif ve radikal tedavilere yönelmek uygun seçim olacaktır.

Anahtar sözlükler: Mesane kanseri, yaş, cinsiyet, tedavi, prognostik faktörler

SUMMARY

Objective: Our aim was to evaluate the significance of gender and age on clinical and pathologic variables of patients with primary bladder cancer.

Materials and method: A total of 329 patients with primary bladder cancer and complete data are included in the study. Patients were stratified according to gender and age above or below 60 years old. Histological features of primary bladder tumor, presence of carcinoma in situ, tumor grade and recurrence of tumor at first cystoscopy are evaluated in each group.

Results: Forty-two female and 287 male patients were included in the study (male to female ratio: 6.8:1). High grade disease and T1 stage were more prevalent in females. Recurrence rate at first cystoscopy were higher in women. Concomitant CIS were higher in men. Young patients below 60 years old had more T1 disease; high tumor

Güven ASLAN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji AD
35340, İnciraltı, İZMİR
Tel: (232) 4123456
e-posta: aslang@deu.edu.tr

*Bu çalışma verilerinin bir bölümü 1. Minimal İnvazif Üroloji kongresi, 23-26 Haziran 2010, Ankara poster olarak sunulmuştur.

grade and concomitant CIS. Moreover tumor recurrence at first cystoscopy were more prevalent in patients younger than 60 compared to older subjects.

Conclusions: More aggressive bladder tumor properties are observed in women. High rate of concomitant CIS may be related to smoking habits in men. Higher stages and high grade, i.e high risk tumors are more frequently observed in patients below 60 years old. Thus priority to radical and more aggressive treatment regimens should be considered in younger patients.

Key words: Bladder cancer, gender, age, treatment, prognostic factor

Mesane kanseri üriner sistemi en sık etkileyen kanserlerden biridir. ABD’de erkeklerde dördüncü, kadınlarda dokuzuncu en sık görülen kanserdir (1). Batıda mesane kanserinde erkek kadın oranı 2:1–4:1 oranında değişmektedir (2). Erkeklerde görülme sıklığı daha çok olmasına rağmen mesane kanserinin kadınlarda prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir (1). Mesane kanserinin %90’undan fazlası ürotelyal karsinom olup, ilk tanısında hastaların %70–80’i kas invazif olmayan kanserlerdir (3). Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin yaklaşık %70’i Ta, %20’si T1 lezyon ve %10’u Karsinoma İn situdur (CIS) (3). Kasa invaze olmayan kanserlerde 12 ay içinde %45 nüks görülebileceği ve bunların %15’inin kasa invazif ya da metastatik hastalığa dönüşebileceği bazı çalışmalarda bildirilmektedir (4).

Mesane kanseri gelişmesi için yaşın bir risk faktörü olduğu öne sürülmektedir (5). Mesane kanseri genellikle orta veya ileri yaşlı insanların hastalığıdır. Yeni tanı alan hastaların yaklaşık %90’ı 60 yaş ve üstünde olup; 35 yaşın altında nadir görülmektedir. ABD’de ortanca tanı koyulma yaşı 72 olarak bildirilmektedir (6). Bazı çalışmalarda yaşın rekürrensi ön görmede prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (7).

Yaş, ırk ve cinsiyetin mesane kanserinde prognoz ve sağkalım üzerine etkisi olabileceğine dair sınırlı birkaç çalışma olmasına karşın, bu konuda ülkemiz verileri mevcut değildir. Çalışmamızda yaş ve cinsiyetin mesane kanseri tanılı olgulardaki klinik ve patolojik özellikler üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, kliniğimizde 2001-2008 yıllarında mesane kanseri tanısı konulan ve verileri tam olarak kaydedilmiş 329 primer mesane kanserli olgunun retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalara primer mesane tümörü tanısı ile transüretral rezeksiyon uygu-

landı. Patoloji sonucu yüksek dereceli ürotelyal karsinom, pT1, veya kas doku örnekleme olmayan hastalara 2-6 hafta içinde re-TUR yapıldı. Kas invazyonu olmayan tüm hastalara 3. ay kontrol sistoskopi, yüksek riskli kas invazif olmayan hastalara ise intrakaviter tedaviyi takiben 3.ay kontrol sistoskopi yapıldı. Tedaviye dirençli tümör, pT1 yüksek dereceli tümör ve CIS, kas invazyonu (T2) olan hastalara evreleme tetkikleri sonrası metastaz yoksa radikal sistektomi önerildi, metastazı olan hastalarda sistemik kemoterapi başlandı (cisplatin + gemzar kombinasyonu).

Hastaların klinik evrelendirilmesinde 2002 TNM sınıflaması kullanıldı (8). Patolojik derecelendirme de 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilmiş dereceleme sistemi kullanıldı (9). Hastalar cinsiyetlerine göre veya 60 yaş altı ve üstü olacak şekilde gruplandırılarak primer tümör patolojisi, eşlik eden CIS varlığı, tümör derecesi ve ilk sistoskopideki nüks yönünden değerlendirildi. Her gruptaki nüks, CIS varlığı, grade ki-kare testi ile değerlendirildi ve $p<0,05$ istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 329 mesane kanserli hastanın 42’si (%12,7) bayan ve 287’si (%87,3) erkek hastaydı (kadın erkek oranı 6,8:1). Hastaların yaş ortalaması $58,5 \pm 12,1$ olarak tespit edildi (kadın $60 \pm 13,9$, erkek $58,3 \pm 11,9$). 18 hastaya radikal sistektomi uygulandı (15 hasta kas invazif, 3 hastada tedaviye dirençli yüzeysel mesane tümörü). Hastaların yaş ve cinsiyete göre tümör özellikleri Tabloda gösterilmektedir. Kadın hastalarda T1, T2 hastalık ve yüksek grade daha yüksek oranda gözlemlendi ve ilk sistoskopide daha sık nüks görüldü. Erkek hastalarda eşlik eden CIS kadınlara nazaran belirgin oranda daha yüksek görüldü. 60 yaş altındaki genç hastalarda T1 evresinde daha çok hasta mevcuttu. Genç hastalarda daha yüksek CIS ve anlamlı fark gösteren yüksek grade eşlik etmekteydi. Ek olarak yine genç hastalarda ilk sistoskopide nüks oranı daha yüksekti.

Tablo. Hastaların yaş ve cinsiyete göre tümör özellikleri

	Cinsiyet		p	Yaş Grubu		p
	Erkek n=287	Kadın n=42		Yaş<60 n=254	Yaş>60 n=74	
pT (%)			<0,001			
pTa	63,8	59,5	<0,001	61,4	68,9	<0,001
pT1	30,7	35,7	0,02	33,9	21,6	<0,001
pT2	2,8	4,7	-	2,7	4,1	0,02
Düşük Dereceli TCC %	66,6	64,3	0,7	65,0	70,3	0,02
Yüksek Dereceli TCC %	27,2	29,6	-	30,7	16,2	-
CIS %						
Var	19,9	9,5	-	20,1	13,5	-
Yok	79,8	88,1	0,1	79,5	85,1	0,2
Sistoskopi nüks %						
Var	29,6	35,7	0,4	31,9	24,3	0,2
Yok	70,4	64,3	-	68,1	75,7	-

TARTIŞMA

Son 20 yıl içinde ABD’de mesane kanseri sıklığının %50 arttığı bildirilmektedir (1). Kadınlarda bu oran erkeklerden %25 daha hızlı artmaktadır (1). Bazı çalışmalarda mesane kanserinde erkek kadın oranı 2:1-4:1 oranında değiştiği tespit edilmiştir (2). Bizim çalışmamızda erkek kadın oranı 6,8:1 olarak bulunmuştur. Mesane kanseri etyopatogenezinde önemli rol oynayan sigara, kimyasal karsinojenlere maruziyet gibi risk faktörlerinin ülkemizdeki cinsiyet dağılım farkı burada rol oynuyor olabilir. Ayrıca anatomik ve hormonal faktörler ya da tanı konulmasındaki gecikmeler bu farklılığa yol açıyor olabilir.

Mesane tümörlerinin takibinde iki kriter çok önemlidir. Bunlar tümör rekürrensi ve tümör progresyonudur. Mesane kanseri rekürrens oranına (%50-80) ve progresyon oranına (%5-50) göre heterojen bir hastalıktır (1). Bu nedenle transüretal tümör rezeksiyonu sonrası mesane kanseri tedavisindeki temel amaç rekürrens ve progresyonun önlenmesidir. 2006 yılında hastaların kısa dönem ve uzun dönem rekürrens ve progresyon risklerinin değerlendirilmesini kolaylaştırmak için Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği (EORTC) ürologların her hasta için bireysel riskleri kolayca hesaplamasını sağlayacak parametreleri belirlemiştir (10). Kullanılan klinik ve patolojik parametreler tümör sayısı, tümör boyutu, daha

önceki nüks oranı, T evresi, CIS ve tümör derecesidir (10). Yaş ve cinsiyete göre bu risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamızda mesane kanserli hastalar yaş ve cinsiyet göre gruplandırılarak, T evresi, tümör derece, eşlik eden CIS varlığı ve ilk sistoskopideki nüks parametreleri değerlendirildi. Elde ettiğimiz bulgularda kadınlarda daha agresif özellikteki ve T1 kanserlerin biraz daha sık görüldüğünü, sistoskopide nüks oranlarının daha yüksek olduğunu tespit ettik. Her iki bulgu da istatistiksel anlamlı düzeyde bir fark oluşturmamasına karşın bu durum hasta sayısının azlığı ve dağılım farkı ile de ilişkili olabilir. Literatürde birçok çalışmacı kadınlardaki mesane kanserlerinin daha ileri evrede, daha agresif ve tedavi yanıtları bakımından daha kötü prognostik faktörlere sahip olduğunu bildirmektedirler (11-15). Kendi verilerimiz bu anlamda literatürle paralellik göstermektedir. Çalışmamızda; kadınlarda ve 60 yaşın altında hastalarda 3. ay yapılan kontrol sistoskopilerinde daha yüksek oranda nüks saptanması, bu hasta grubunda daha yakın izlem ve agresif tedavilerin yapılması göstergelerinden biridir.

Mesane kanseri genel olarak orta ve ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Mesane kanseri insidansının 65 yaşından sonra arttığı ve 85 yaşlarında insidansın tepe noktasını oluşturduğu bildirilmektedir (11). Kimyasal karsinojenlere maruziyet süresinin kümülatif olarak artması,

yaşla birlikte neoplastik sürecin hızlanması mesane kanseri ve yaş arasındaki biyolojik mekanizma olarak öne sürülmektedir (11). Yaşlı popülasyonda mesane kanserinin daha ileri evrede olduğu ve hastalığa özgü sağkalım oranının da düşük olduğu bildirilmektedir (11). Çalışmamızda da benzer şekilde T2 evresinde hasta sayısının fazla olduğu dikkat çekmektedir. Yaşlı hastaların sağlık kuruluşlarına daha geç evrede, ilk kanser belirtileri ortaya çıktıktan çok sonra başvurmaları etken olabilir. Bununla birlikte genç yaş grubunda yüksek dereceli ve karsinoma In Situ oranı daha fazla kanserler olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda özellikle kadın hasta sayısının azlığı nedeniyle alt grup analizleri için yeterli veri oluşturulamamıştır. Ayrıca uzun dönem takip sonuçları yer almadığı için progresyon ve sağkalım açısından farklılıklar net olarak ortaya konamamıştır. Çalışmanın gerçekleştiği 2001-2008 yıllarında mesane kanserinde adjuvan tedavi yaklaşımlarında çeşitli değişiklikler olmuştur. Örneğin postoperatif mitomycin C verilmesi, re-tur yapılması gereken hastalar, idame BCG kavramı bu yıllarda ortaya atılmış olup, bu konuda özellikle ülkemizde genel kabul görme ve geniş uygulama alanlarına son yıllarda geçmiştir. Adjuvan tedavi yaklaşımlarındaki değişiklikler hastaların uzun dönem sonuçlarını etkileyecek özelliktedir. Bu nedenle alt grup analizleri ile bu tedavilerin etkisinin de değerlendirilmesi gerekir. Çalışmamızda bu veriler tam olarak değerlendirilmemiş olup okuyucuların ilk 3 aydaki veriler ışığında sonuçların elde edildiğine dikkatleri çekilmelidir. Bu kısıtlılıklara rağmen ülkemizdeki cinsiyet ve yaşa göre mesane kanseri özelliklerinin ortaya konulduğu ilk çalışma olup daha geniş popülasyondaki, çok merkezli ve daha çok verinin değerlendirildiği çalışmaların oluşmasına ışık tutabilir. Mesane kanseri tarama, takip ve tedavi politikalarının belirlenmesinde ülkemiz verilerinin ortaya konması önemli bir aşama olup bizim çalışmamızın sadece öncül olarak bir katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak 329 hastalık verilerin değerlendirilmesinde kadın hastalarda daha agresif tümör özellikleri gözlenmektedir. Erkeklerde yüksek oranda eşlik eden CIS; sigara kullanımı ile ilişkili olabilir. Genç hastalarda yüksek evre ve dereceli, yüksek riskli hastalık daha sık gözlenmektedir. Kadın ve genç hastalarda bu bulgular ışığında

daha agresif ve radikal tedavilere yönelmek uygun seçim olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009 CA Cancer J Clin 2009;59:225–249.
2. Hayne O, Arya M, Quinn Mj, et al. Current trends in bladder cancer in England and Wales. J Urol 2004;172: 1051-1055.
3. Hendricksen K, Witjes JA. Treatment of intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). Eur Urol 2007;6:800-808.
4. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis). J Urol 2007; 178:2314–2330.
5. Messing EM. Urothelial tumors of the bladder. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA eds, Campbell- Walsh Urology, Ninth Edition, Chapter: 2423-2511.
6. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer Survival and Incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. The Oncologist, 2003; 8: 541–552.
7. Hong SJ, Cho KS, Han M, et al. Nomograms for prediction of disease recurrence in patients with primary Ta, T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Korean Med Sci 2008; 23:428-433.
8. Sobin LH, Wittekind CH. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. New York, NY: Wiley Liss, 2002:-199-202.
9. Eble JN, Epstein JI, Sesterhenn I (Eds). World Health Organization classification of tumors. Pathology and Genetics of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, IARCC Pres, 2004.
10. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006; 49:466–475.
11. Shariat SF, John P, Sfakianos JP, et al. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. BJU International 2009;105:300-308.
12. Svatek RS, Shariat SF, Dinney C, et al. Evidence-based

- gender related outcomes after radical cystectomy: results of a large multicenter study (abstract #1744). *J Urol* 2009; 181: 629.
13. Datta GD, Neville B, Datta NS, Earle C. Gender disparities in bladder cancer survival: an assessment of socio-demographic factors. *AACR Meeting Abstracts* 2006: B38.
 14. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer* 2009; 115: 68–74.
 15. Boorjian SA, Zhu F, Herr HW. The effect of gender on response to bacillus Calmette-Guérin therapy for patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2010; 106:357-361.