



SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EğİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

ÜROLOJİ KLİNİğİ

TRANSÜRETRAL REZEKSİYON SONRASI KASA İNVAZE
OLMAYAN MESANE TÜMÖRÜ TANISI ALMIŞ HASTALARDA
TANI SONRASI SİğARA KULLANIMININ REKÜRENS VE
PROGRESYON İLE İLİŞKİSİ

Dr. Bilgin Birsöz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023



SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EğTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

ÜROLOJİ KLİNİğİ

TRANSÜRETRAL REZEKSİYON SONRASI KASA İNVAZE
OLMAYAN MESANE TÜMÖRÜ TANISI ALMIŞ HASTALARDA
TANI SONRASI SİGARA KULLANIMININ REKKÜRENS VE
PROGRESYON İLE İLİŞKİSİ

Dr. Bilgin Birsöz

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Ayhan Dalkılınđ
Op.Dr.Cemil Kutsal

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilgi ve klinik tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Üroloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Kaya Horasanlı ve Üroloji Kliniği İdari Sorumlusu Prof. Dr. Soner Güney'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sabır ve anlayışla her daim önümü aydınlatan tez danışman hocam Doç. Dr. Ayhan Dalkılıç'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürem boyunca üzerimde büyük emekleri olan, Prof. Dr. Sinan Levent Kireççi, Prof. Dr. Nurettin Cem Sönmez, Doç. Dr. Serdar Arısan ve Doç. Dr. Abdullah Hızır Yavuzsan'a minnetlerimi sunarım.

Mesleğimizin en önemli gereklerinden olan insan sevgisi, saygı, vicdan ve merhamet gibi kavramları kendisinden öğrendiğim, teorik ve pratik mesleki bilgilerinin yanı sıra hayata dair tüm tecrübe ve birikimlerini hiç bir zaman benden esirgemeyen, kendisi ile beraber çalışmaktan ve vakit geçirmekten onur duyduğum manevi ağabeyim Op. Dr. Özay Özgür'e sonsuz minnetlerimi ve saygılarımı sunarım.

Şişli Etfal Hastanesindeki zorlu asistanlık yıllarında bana inanmaktan ve güvenmekten asla vazgeçmeyen üroloji uzmanı olarak yetişmem de büyük emekleri olan kıymetli ağabeylerim, Op. Dr. Cemil Kutsal, Op. Dr. Nihat Türkmen, Op. Dr. Cumhuriyet Yeşildal, Op. Dr. Hasan Demirkıran, Op. Dr. Süleyman Şahin, , Op. Dr. Doğan Yigit, Op. Dr. Feyzi Mutlu Kanat, Op. Dr. Emre Salabaş, Op. Dr. Nesimi Dinç ve kıymetli ablam Op. Dr. Gökçe Karlı'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarım, kliniğimiz servisinde, polikliniğinde ve ameliyathanesinde görev yapan tüm hemşire, personel ve sekreter mesai arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Beni koşulsuz sevgi ve özveri ile yetiştiren, haklarını asla ödeyemeyeceğim ve evlatları olmaktan gurur duyduğum, babam Dr. Birol Birsöz ve annem Gülşen Birsöz'e tüm destekleri ve varlıkları için sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Bilgin Birsöz

ÖZET

Amaç: Mesane kanseri, batı dünyasında prostat, meme, akciğer ve kolorekta kanserden sonra en sık görülen beşinci malignitedir. Sigara kullanımı mesane kanseri için en önemli risk faktörlerden biridir. Bu çalışmamızda sigara kullanımının ve primer tümöre ait bazı faktörlerin kasa invaze olmayan mesane tümörü tanısı almış hastalarda rekkürens ve progresyon üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza kliniğimizde 2015-2020 yılları arasında kasa invaze olmayan mesane kanseri tanısı alıp transüretal rezeksiyon sonrası en az 1 senelik düzenli takibi yapılan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların verileri retrospektif olarak taranmıştır. Hastalar; sigara içmeye devam eden, sigarayı TUR sonrası bırakan ve hiç içmeyen olarak 3 gruba ayrıldıktan sonra hastaların yaşı, cinsiyeti, kronik hastalıkların sayısı, primer tümörün evresi, CIS varlığı, tümör boyutu ve sayısı, re-TUR yapıp yapılmaması, sigara içen hastalarda sigaraya maruziyet düzeyi (paket/yıl) ve maruziyet düzeyinin alt bileşenleri olan sigara günlük paket kullanım miktarı (günlük paket sayısı) ve sigara kullanım süresi (yıl) kaydedildi. Nüks ve progresyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında bu parametreler incelenerek ayrıca nüks ve progresyon üzerine etkili faktörlerin araştırılması için de lojistik regresyon analizi uygulandı.

Bulgular: Çalışmamıza kliniğimizde yüzeysel mesane tümörü tanısı alan 329 hasta dahil edilmiş olup yaş ortalaması $64,4 \pm 12,8$ yıl (range: 21-92) bulunmuştur. Hastaların %88'i (n=288) erkek, %12'si (n=41) kadın idi. Hastaların %76'sı (n=250) sigara içmekteydi. Sigara içen hastaların ortalama sigara içme durumu $42,3 \pm 23,3$ paket/yıl (range: 5-150) idi. Hastalarımızın %35,9'unda (n=118) nüks, %17,4 ise (n=57) progresyon olmuştur. Sigara kullanma öyküsü varlığının nüks olup olmaması üzerine anlamlı olduğu ($p=0,007$) ve ilk TUR sonrası sigaranın bırakılması ise nüks gelişmesi üzerine ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,001$) saptanmıştır. Sigara kullanımı öyküsünün progresyon gelişmesi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı ($p=0,061$) saptanmakla beraber ilk TUR sonrası sigaranın bırakılması ise progresyon gelişimi üzerine ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Nüks ve progresyon üzerine etkili faktörlerin multivariate lojistik regresyon analizinde ise nüks

üzerine etkili faktörlerden T1 tümör varlığının ($p=0,02$), TUR sonrası sigaraya devam edilmesinin ($p<0,001$) ve tümör boyutunun 3 cm'den büyük olmasının ($p<0,001$); progresyon kolunda ise T1 tümör ($p=0,04$) veya CIS olmasının ($p=0,009$) ve TUR sonrası sigaraya devam edilmesinin ($p=0,003$) istatistiksel olarak anlamlı faktörler olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre TUR sonrasında sigara içmeye devam etmenin nüks ve progresyon gelişmesinde etkili olduğunu saptadık. Aynı zamanda diğer klinik faktörlerden kronik hastalık varlığının, tümör boyutunun 3 cm 'den büyük olmasının, CIS veya HG varlığının, tümörün T evresi durumunun, sigara günlük paket kullanım miktarının, hastada daha önce nüks gelişmesi ve re-TUR öyküsünün olmasının progresyon üzerine; tümör boyutunun 3 cm'den büyük olmasının, HG varlığının, sigara günlük paket kullanım miktarının, tümörün T evresi durumunun, multipl tümör varlığının, hastada daha önce progresyon gelişmesi ve re-TUR öyküsünün olmasının da nüks üzerinde etkili diğer faktörler olduğu sonucuna varmış bulunmaktayız.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, transüretral rezeksiyon, nüks, progresyon, risk faktörleri, sigara.

ABSTRACT

Aim: Bladder cancer is the fifth most common malignancy in the Western world after prostate, breast, lung and colorectal cancer. Smoking is one of the most important risk factors for bladder cancer. In this study, we aimed to investigate the effect of smoking and some factors of the primary tumor on recurrence and progression in patients diagnosed with non- muscle invasive bladder tumors.

Materials and Methods: Patients who were diagnosed with non-muscle invasive bladder cancer in our clinic between 2015 and 2020 and were followed up regularly for at least 1 year after transurethral resection were included in our study. The data of the patients were reviewed retrospectively. Patients divided into 3 groups as continue smoking, ceased smoking after TUR, and non-smokers. After dividing, patients' age, gender, number of chronic diseases, stage of primary tumor, presence of CIS, tumor size and number, whether re-TUR was performed, level of exposure to cigarettes in smokers (pack/year) and the sub-components of the exposure level, the amount of cigarettes used per day (number of packs per day) and the duration of smoking (years) were recorded. Logistic regression analysis was also applied to investigate the factors affecting relapse and progression by examining these parameters between patients with and without recurrence and progression.

Results: Our study included 329 patients diagnosed with superficial bladder tumor in our clinic, and the mean age was 64.4 ± 12.8 years (range: 21-92). 88% (n=288) of the patients were male and 12% (n=41) were female. 76% (n=250) of the patients were smokers. The mean smoking status of the patients who smoked was 42.3 ± 23.3 pack/year (range: 5-150). 35.9% (n=18) of our patients had recurrence and 17.4% (n=57) had progression. It was determined that the presence of smoking history was significant on recurrence or not ($p=0.007$), and smoking cessation after the first TUR was highly statistically significant on recurrence ($p<0.001$). Although smoking history did not have a significant effect on the development of progression ($p=0.061$), quitting smoking after the first TUR was found to be highly statistically significant on the development of progression ($p<0.001$). In the multivariate logistic regression analysis of the factors

affecting recurrence and progression, recurrence the presence of T1 tumor ($p=0.02$), continue smoking after TUR ($p<0.001$) and tumor size greater than 3 cm ($p<0.001$); T1 tumor ($p=0.04$) or CIS ($p=0.009$) and continue smoking after TUR ($p=0.003$) were found to be statistically significant factors in the progression arm.

Conclusions: According to the results of our study, we determined that to continue to smoke after TUR is effective in the development of recurrence and progression. At the same time, among other clinical factors, the presence of chronic disease, tumor size larger than 3 cm, presence of CIS or HG, T stage status of the tumor, daily use of cigarette, previous recurrence and history of re-TUR on progression; We concluded that tumor size greater than 3 cm, presence of HG, daily use of cigarette, T-stage status of the tumor, presence of multiple tumors, previous progression in the patient, and a history of re-TUR are other factors affecting recurrence.

Keywords: Bladder cancer, progression, recurrence, risk factors, smoking.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Giriş ve Amaç.....	1
2. LİTERATÜR VE GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mesane	3
2.1.1 Mesane Embriyolojisi.....	3
2.1.2 Mesane Anatomisi.....	5
2.1.3 Mesane Histolojisi.....	9
2.1.4 Mesane ilişkili Fizyoloji.....	11
2.2 Mesane Kanseri.....	13
2.2.1 Epidemiyoloji.....	13
2.2.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	16
2.2.2.1 Cinsiyet.....	16
2.2.2.2 Yaş.....	16

2.2.2.3 Diyet- Beslenme.....	16
2.2.2.4 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	17
2.2.2.5 Ek Hastalıklar.....	18
2.2.2.6 Enfeksiyonlar ve Patojenler.....	18
2.2.2.7 Sigara ve Tütün Ürünleri.....	19
2.2.2.8 Mesleki ve Çevresel Maruziyet.....	20
2.2.2.9 Genetik Faktörler.....	20
2.2.3 Mesane Kanserinin Patofizyolojisi.....	21
2.2.4 Mesane Kanseri Sınıflaması.....	22
2.2.5 Başvuru ve Tanısal İşlemler.....	27
2.2.6 Tedavi ve Yönetim.....	31
2.2.6.1 Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri (NMIBC)	31
2.2.6.2 Kasa İnvaze Mesane Kanseri.....	33
2.2.7 Mesane Kanseri Riskini Azaltma ve Hastalığı Önleme.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1 Çalışma Dizaynı.....	36
3.2 Etik Kurul.....	36
3.3 Dahil Edilme Kriterleri.....	37

3.4 Dışlama Kriterleri.....	37
3.5 Çalışma Hedefleri	38
3.6 Çalışmanın Sınırlılıkları.....	38
3.7 İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR.....	40
4.1 Demografik Bulgular.....	40
4.2 Karşılaştırmalı tablolar, Ki Kare ve Regresyon Analizleri.....	46
4.2.1 Nüks Olan ve Olmayan Gruplar.....	46
4.2.2 Progresyon Olan ve Olmayan Gruplar.....	50
4.2.3 Multivariate Lojistik Regresyon Analizleri.....	53
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
7. KAYNAKLAR.....	67
8.ÖZGEÇMİŞ.....	86
9. EKLER.....	87
9.1 EK-1.....	87

KISALTMALAR VE SİMGELER

- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
AUA: Amerika Üroloji Derneği
BCG: Basil Calmette Guérin
BT: Bilgisayarlı Tomografi
BTA: Bladder Tümör Antijen
CIS: Carsinoma In Situ
CLE: Konfokal laser endomikroskopi
COX-2: Siklo-oksijenaz-2
DBG: Dar Bant Görüntüleme
DNA: Deoksiribo nükleik asit
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EAU: Avrupa Üroloji Derneği
EPIC: Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırması
FDA: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
FDG-PET: (Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi)
FDT: Foto Dinamik Tanı
FGFR3: Fibroblast growth factor receptor 3
GA: Güven Aralığı
GLOBOCAN: Küresel Kanser İnsidans, Mortalite ve Prevalans
GSTM1: Glutatyon S-transferazın
GVA: Genel Visseral Afferent
HG: High Grade
HPV: Human Papillom Virus
HRAS: Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KİMK: Kasa İnvaze Mesane Kanseri
KİOMK: Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri
KKH: Kırmızı Kan Hücresi

K-RAS: Kirsten Rat Sarkom Viral Onkogen
LE: Kanıt Düzeyi
LG: Low Grade
MR: Magnetik Rezonans
MSH2 : MutS homolog 2
NAT2: N-asetiltransferaz 2
OCT: Optik Uyumluluk Tomografi
OR: Odds Ratio
PAG :Periaküaduktal Gri
PİM :Pontin İşeme Merkezi
PTEN: Phosphatase And Tensin Homolog
RS: Radikal Sistektomi
SCC: Skuamoz Hücreli Kanser
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
SSS: Santral Sinir Sistemi
TCC:Transizyonel Hücreli Karsinom
TNM: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz
TUR: Trans Uretrall Rezeksiyon
VI-RADS: Vesical Imaging-Reporting and Data System
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLO DİZİNİ

Tablo-1: Ülkelere göre Mesane Kanseri nedenli ölüm sayıları

Tablo-2: 2017 Mesane kanserinin TNM evrelemesi

Tablo-3: Kasa invaze olmayan mesane kanserinde risk gruplarına göre sınıflama

Tablo-4: Tümör belirteçlerin özeti

Tablo-5: Primer tümörün özellikleri

Tablo-6: Nüks ve progresyon durumu

Tablo-7: Nüks durumunun risk faktörleri ile ilişkisi

Tablo-8: Progresyon durumunun risk faktörleri ile ilişkisi

Tablo-9: Nüks üzerine etkili faktörlerin multivariete lojistik regresyon ile incelenmesi

Tablo-10: Progresyon üzerine etkili faktörlerin multivariete lojistik regresyon ile incelenmesi

ŞEKİL DİZİNİ

- Şekil-1:** Mesane Embriyolojisi
- Şekil-2:** Ürogenital organların embriyojenik kökenleri
- Şekil-3:** Mesane Frontal Kesit (Kadın)
- Şekil-4:** Mesane Sagital Kesit (Kadın)
- Şekil-5:** Mesane Frontal Kesit (Erkek)
- Şekil-6:** Mesane Sagital Kesit (Erkek)
- Şekil-7:** Mesane Histolojisi
- Şekil-8:** Mesane Kanseri İnsidansı (2020 verilerine göre)
- Şekil-9:** Mesane Kanseri Patofizyolojisi
- Şekil-10:** İnvaziv Mesane Kanser Varyantları
- Şekil-11:** Mesane Kanserin Sınıflandırılması
- Şekil-12:** Rijid Sistoskop
- Şekil-13:** Transüretral Rezeksiyon
- Şekil-14:** Mesane kanserinin yaşa göre dağılımı
- Şekil-15:** Mesane kanserinin cinsiyetlere göre dağılımı
- Şekil-16:** TUR öncesi sigara içme durumları
- Şekil-17:** TUR sonrası sigara içme durumları
- Şekil-18:** TUR sonrasında komplet ve inkomplet oranı

1. GİRİŞ

1.1 Giriş ve Amaç

Mesane kanseri, batı dünyasında prostat, meme, akciğer ve kolorektal kanserden sonra en sık görülen beşinci malignitedir (1). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı'nın 1996 yılındaki verileri doğrultusunda, yaş gözetmeksizin akciğer ve mide kanserlerinden sonra erkeklerde saptanan 3. en sık kanser iken, tüm kanser vakalarının %6.6'sını kapsamaktadır (2). Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2009 yılı verilerine baktığımızda, bütün yaş gruplarındaki erkeklerde akciğer ve prostat kanserlerinden sonra en sık görülen 3. kanser çeşididir ve erkeklerde görülen kanser vakalarının yaklaşık %8'ini oluşturmaktadır (3). İnsidansı, 60 ile 70 yaş aralığında maksimuma ulaşan mesane kanseri, yaşla birlikte artış göstermektedir (4). Erkeklerde mesane kanseri, kadınlara göre 2,5 kat daha fazla görülmektedir. En yaygın olarak bilinen mesane kanserojenleri aromatik aminlerdir. Mesane tümörlerinin oluşumu bir dizi etyolojik faktöre bağlıdır (örneğin: kronik enfeksiyonlar, radyasyon, kemoterapi ve aromatik aminlere mesleki maruziyet). Ancak günümüzde sigara en önemli risk faktörüdür (5). Mesane kanserlerinin %90'ından fazlasını transizyonel hücreli karsinomlar (TCC) oluşturmaktadır. Diğer yaygın görülen histolojik tipler ise skuamöz hücreli karsinom (%6-8) ve adenokarsinom'dur (%1-2). TCC'ların çoğu mesanede saptanmaktadır. Renal pelvis, üreter ve üretrada olan TCC'lar tüm TCC'ların %10'undan azını oluşturmaktadır (1,4,5). Mesanede TCC şüphesi olması durumunda histopatolojik tanı için transüretal rezeksiyon (TUR) veya biyopsi planlanır (5,6). Tedavi stratejileri ve takip, çoğunlukla tümörlerin histolojik evresine ve derecesine dayanır(7).TCC, hastaların yaklaşık %75'inde ilk tanı anında yüzeysel; yani kasa invaze değildir (pTa-pT1, Karsinoma in situ (CIS)). TUR'dan sonra bu hastalar, nüks, invazyon ve progresyon gelişme riski nedeniyle sistoskopi ile sıkı bir şekilde takip edilmektedir. Orta veya yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) (multifokal ve >pTaG2 hastalığı) olan hastalara, rekürrens ve progresyonun önlenmesi amacıyla basil Calmette Guérin (BCG) ile adjuvan intravezikal instilasyonlar başlanmaktadır (5,7). KİOMK'nin nüks oranı %75

kadardır ve takipler esnasında uzun dönemlerden sonra bile hastaların yaklaşık %10-15'inde invaziv hastalığa progresyon görülebilmektedir (5). Sigara içmek mesane kanseri için en iyi bilinen risk faktörüdür. Sigara içenlerin mesane kanseri geliştirme riski genel olarak iki ila dört kat artmıştır. Tüm mesane kanserlerinin tahminen %60'ı, sigara kullanımından kaynaklanmaktadır (8,9). Sigara içmenin mesane kanseri ile iyi bilinen bir nedensel ilişkisi olduğundan, sigara içme durumu ile nüks, progresyon ve prognoz arasında da bir ilişki olduğu varsayılabılır. Sigara içme durumu ve mesane kanserinin prognozu hakkında sadece birkaç çalışma vardır. Hasta sayısının az olması nedeniyle çoğu kanıt zayıftır (8–10).

Bu çalışmamızda sigara kullanımının KİOMT nedeniyle tedavi ve takip edilen hastalarda rekkürens ve progresyon üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

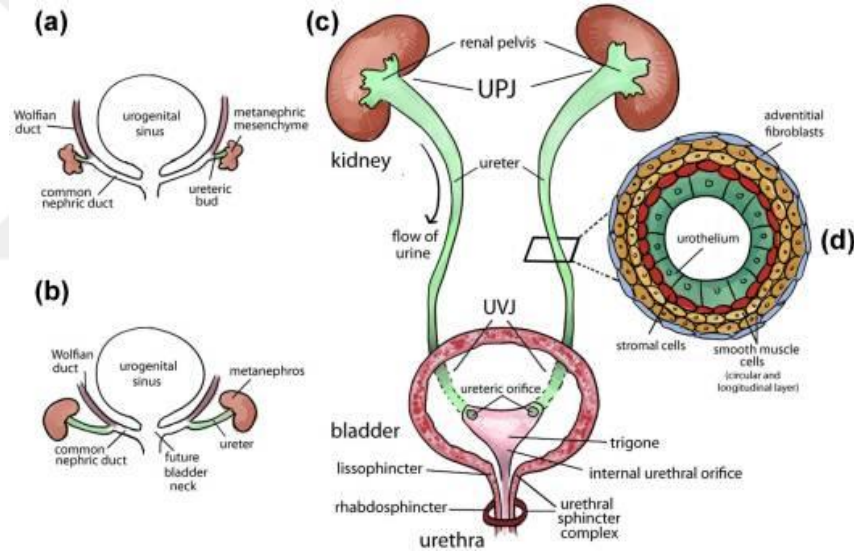
2. LİTERATÜR VE GENEL BİLGİLER

2.1 Mesane

2.1.1 Mesane Embriyolojisi

Böbreğin ve üreterin mezodermal ontogenetik kökeninden farklı olarak, mesane ve üretra, ürorektal septumun (yani Tourneux kıvrımı) embriyonik kloakayı ventralde ürogenital sinüse, dorsalde ise rektuma böldükten sonra endodermal ürogenital sinüsten kaynaklanır (11). Gebeliğin 5. haftasında ürogenital sinüs ayrıca anterior vezikoüretal kanal ve posterior ürogenital sinüs olarak ayrılır (12,13). Ürogenital sinüsün ön kısmı (yani ön vezikoüretal kanal), erken fetal gelişim sırasında apeksi allantoise bağlı halde bulunan mesane haline gelir. Apeks ile allantois arasındaki bu yol, gelişmekte olan mesane içeriğinin göbek kordonu yoluyla allantoise boşaltılması için yalnızca erken embriyonik aşamada işlevseldir. Gebeliğinin yaklaşık 15. haftasında, mesane; allantois geriledikçe göbekten ayrılır. Mesane ile allantois arasındaki bağ urakus adı verilen bir kalıntı haline gelir. Bu arada, posterior vezikoüretal kanal, erkekte uretranın pelvik kısmı ve kadında üretra haline gelir. Ürogenital sinüsün posterior kısmı daha sonra erkekte fallik uretraya, kadında ise vajinanın alt kısmına ve perineal üretra orifisi olan vajinal vestibüle dönüşür (14,15). Gebeliğin 4.-5. haftalarında ortak nefrik kanal (yani Wolffian kanalının üreter tomurcuklanma bölgesinin distalindeki arka kısmı) kısalmış, genişler ve gelecekteki mesane boynunun bulunduğu bölgeye yakın ürogenital sinüse entegre olur. Ortak nefrik kanal mesaneye entegre olduğu için üreter tomurcuklanma bölgesini ve Wolffian kanalının ön kısmını beraberinde getirir. Son zamanlardaki çalışmalar bunun, ortak nefrik kanalın apoptozisine neden olan A vitaminine bağımlı bir gelişim süreci olduğunu ve bunun sonunda ureteral orifisi oluşturmak üzere Wolffian kanalından ürogenital sinüs epiteline üreter tomurcuklanma bölgesinin transpozisyonu ile sonuçlandığını göstermiştir. Wolffian kanalının anterior kısmı daha sonra erkeklerde vas deferens oluşturur, kadınlarda ise geriler. Erkeklerde vas deferens (Wolff kanalları) açıklıkları yavaş yavaş kaudale ve mediale göç eder ve mesane boynunun hemen altındaki uretranın prostatik

kısmına açılan ejakülatör kanal haline gelir (14–16). Ortak nefrik kanalların ürogenital sinüste gelecekteki mesane boynu bölgesine entegrasyonundan sonra bu yapılar genişler, üreter ağzını öne doğru hareket ettirir ve Wolffian kanalından ayırır (17,18). Nefrik kanal apoptozundan sonraki gelişim süreçleri ve mesane gövdesinin genişlemesi, üreter orifislerini mesane duvarındaki son konumlarına doğru yeniden şekillendirir. İnternal üretral orifis ile birlikte mesanenin tabanında trigon olarak da adlandırılan üçgen bir bölge oluştururlar (19–21).



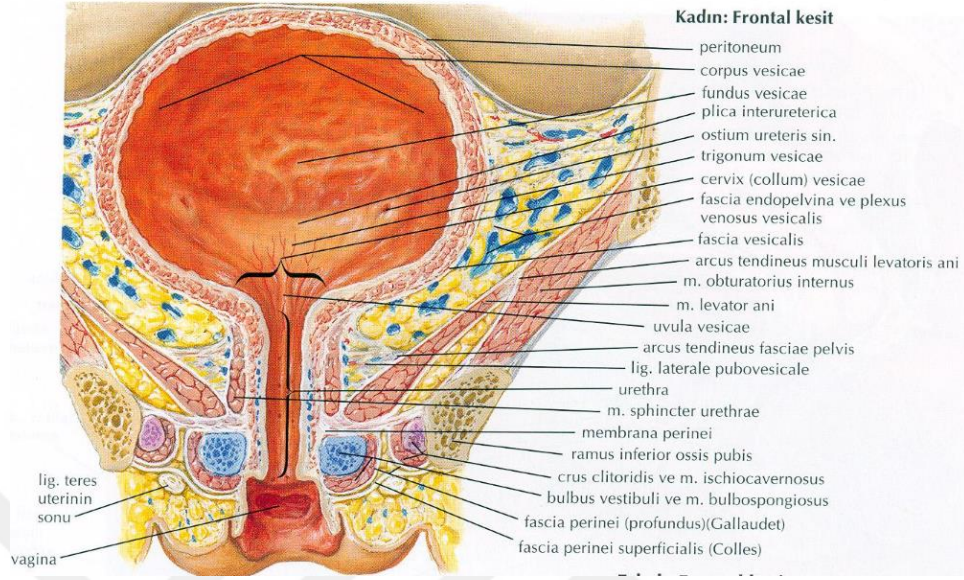
Şekil-1 : Mesane Embriyolojisi (Rasouly, H. M., & Lu, W. (2013). Lower urinary tract development and disease. *Wiley interdisciplinary reviews. Systems biology and medicine*, 5(3), 307–342)’den alınmıştır.)

EMBRİYONİK YAPI	ERKEK	Dişi
Mezonefrik tübüller	Duktuli eferentes, paradidimis	Epooforon, paraooforon
Mezonefrik kanal (Wolf)	Apendiks epididimis, epididimis, duktus deferens, üreter, pelvis, kaliksler, toplayıcı kanallar, seminal vesikül	Gartner kanalı, üreter, pelvis, kaliksler, toplayıcı kanallar
Paramezonefrik kanal (Mülleryen)	Apendiks testis, prostatik utrikul	Fallopian tüpler, uterus, vajen 2/3 üst kısmı
Ürogenital sinüs (Vezikal)	Mesane	Mesane
Ürogenital sinüs (Pelvik)	Prostatik üretra, prostat	Tüm üretra
Ürogenital sinüs (fallik)	Distal (penil) üretra, bulboüretal bezler	Vajen 1/3 distal, vajinal vestibül
Genital tüberkül	Penis	Klitoris
Genital katlantı	Penil üretra tabanı	Labia minor
Genital şişkinlik	Skrotum	Labia major
Genital (gonodal) çıkıntı	Testis	Over
Primordial germ hücre	Spermatozoa	Oosit
Seks kordları	Seminifer tübüller (sertoli hücreleri)	Foliküler (granüloza) hücreleri

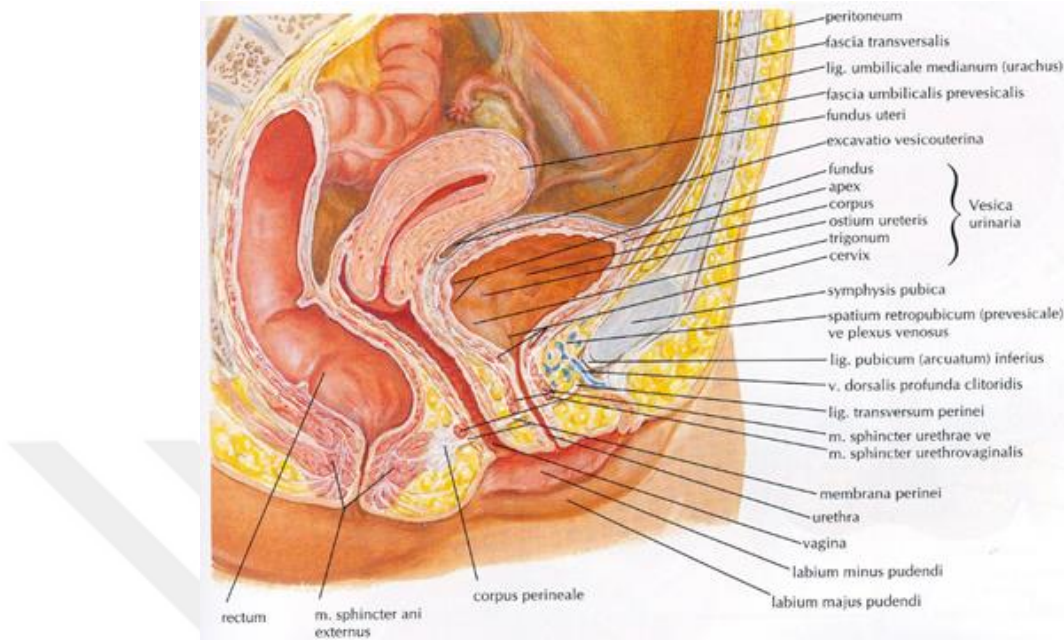
Şekil-2: Ürogenital organların embriyojenik kökenleri (Türk Üroloji Derneği, Güncel Üroloji 2. Baskı, 2. Bölüm 28.Sayfa'dan alınmıştır.)

2.1.2 Mesane Anatomisi

Mesane, idrar için bir rezervuar görevi gören subperitoneal, içi boş bir organdır. Mesane içeriği boşken minör pelviste bulunur ve dolu olduğunda karın boşluğuna doğru uzanmaktadır. Mesane genişleyebilir bir organdır ve tipik olarak 500 mililitreye kadar idrar depolayabilir (22). Mesane simfizis pubisin hemen arkasında yer alır. Kadınlarda, vajinanın ön duvarı mesanenin posterioruna komşudur (22).

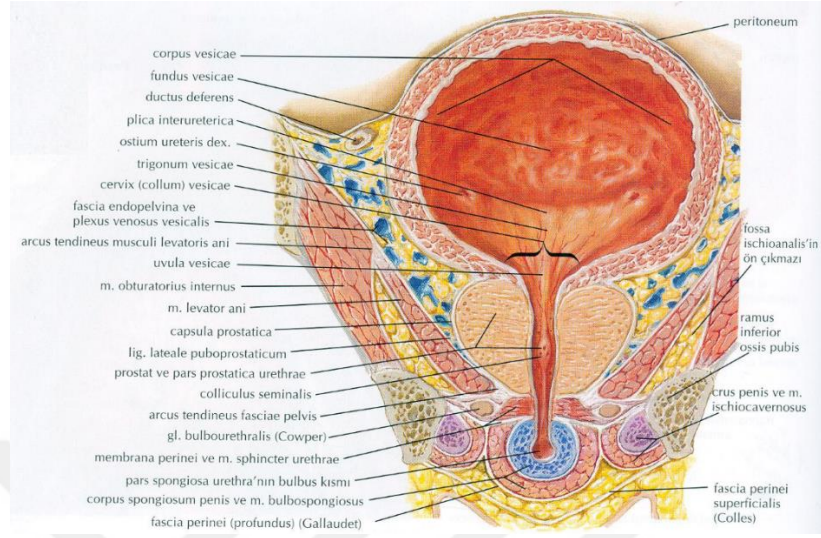


Şekil-3: Mesane Frontal Kesit (Kadın) (Netter Anatomy Atlası)

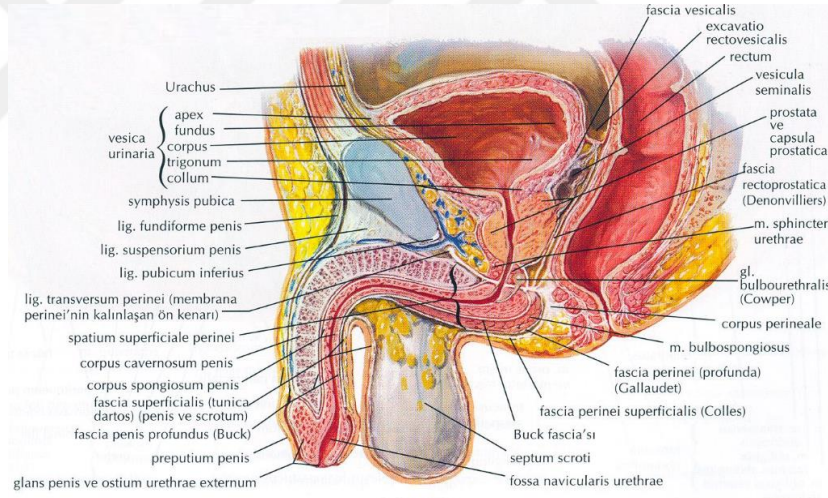


Şekil-4: Mesane Sagital Kesit (Kadın) (Netter Anatomy Atlası)

Erkeklerde rektum, mesanenin posteriorunda bulunur. Altta, pelvik diyafram kasları mesaneyi destekler. Mesane, mesane boynunun bazı ligamentöz bağlantıları sayesinde fikse olması dışında, nispeten mobil bir organdır. Mesanenin posterioru ve kubbenin bir bölümü periton ile örtülüdür. Mesanenin inferior ve inferolateral kısımları ise endopelvik fasya ile kaplıdır (22,23).



Şekil-5: Mesane Frontal Kesit (Erkek) (Netter Anatomy Atlası)



Şekil-6: Mesane Sagital Kesit (Erkek) (Netter Anatomy Atlası)

Anatomik olarak mesane, kranialde üreterler, kaudalde ise üretra ile bitişiktir. Dört anatomik bölüme ayrılmıştır: apeks veya kubbe, gövde, fundus ve boyun. Apeks, mesanenin karın duvarına bakan anterosuperior kısmıdır. Fundus, mesanenin posteroinferior kısmıdır. Gövde ise apeks ve fundus arasında yer alan mesanenin geniş alanıdır. Mesane boynu, mesanenin üretraya açılan kısmıdır (24–26).

2.1.3 Mesane Histolojisi

Mesane duvarının mikroskopik yapısı, içten dışa olarak aşağıdaki katmanlar halinde sıralanmaktadır (19):

- Üroepitelyum
- Lamina propria
- Muskularis propria
- Seroza/Adventisya

Üroepitelyum: Mesanenin yüzeyi, özel bir tabakaya sahip bir epitel olan ürotelyumdur. Ürotelyum sadece üreter, mesane ve proksimal üretra yüzeyi gibi idrar ile temas haline olan yapılarda bulunur (19). Ürotelyum üç katmandan oluşur (25).

- *Apikal tabaka* - En içteki tabaka, mesane lümeni ile alttaki doku arasında bir bariyer görevi görür. Sıklıkla çift nükleuslu, şemsiye şeklindeki hücrelerden oluşan tek bir tabakadır. Ürotelyumun bu apikal şemsiye hücreleri bariyer oluşturur; hücreler arasındaki sıkı bağlantılar paraselüler geçişi engellerken, üroplakinden oluşan bir glikoprotein tabakası ise şemsiye hücrelerini kaplayan yüzeysel bir plak oluşturur.
- *Ara tabaka* - İki ila üç kat çokgen hücreden oluşur
- *Bazal tabaka* - İki ila üç katmandan oluşan küçük küboidal hücrelerden oluşur.

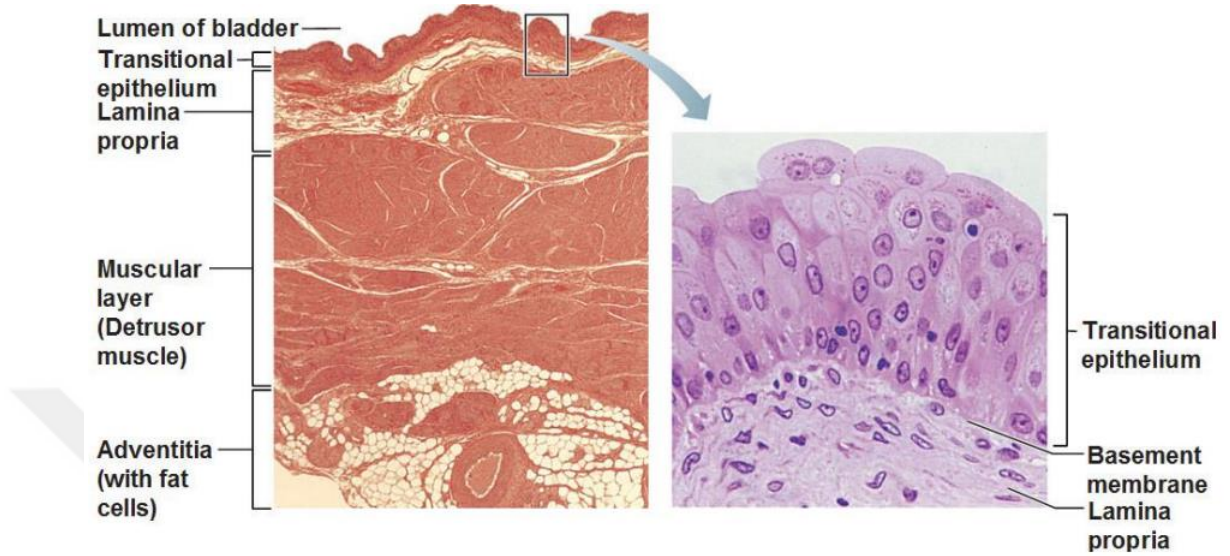
İçerisi boş bir mesanede, ürotelyum beş ila yedi kat kalınlığındadır. Mesane idrarla dolduğunda, mesane duvarı artan hacime karşılık olarak gerilir. Dolu mesanede ürotelyum herhangi bir yapısal hasar olmaksızın iki veya üç katman halinde yeniden şekillenmektedir (19,25,27). Yüzeysel katmanında, şemsiye şeklindeki hücreler sıkı bağlantılar ile birbirine bağlanır ve üroplakin ile kaplanır, böylece epiteliumun altındaki dokulara zarar gelmesini önleyen bir bariyer oluşturur (19).

Lamina Propria: Ürotelyumu ve altındaki muskularis propriayı (detrüsör kası) ayıran subürotelyal tabakadır. Üstteki üroepitelyumdan bazal membran ile ayrılır. Bileşimi, elastik lifler, kılcak damarlar, lenfatikler, bağışıklık hücreleri, afferent ve efferent sinir uçları, fibroblastlar, miyofibroblastlar, adipositler, Cajal veya interstisyel hücreler, belirsiz bir düz kas tabakası ve muskularis mukoza ile hücre dışı bir matristir. Cajal'ın interstisyel hücreleri lamina propria içindedir; düz kas hücreleri ve sinir uçlarıyla bir sinsityum oluştururlar. Cajal'ın interstisyel hücrelerinin bağırsak, üretra ve prostatta kalpte bulunan pacemaker hücreleri gibi olarak işlev gördüğü söylenir. Mesanede, mesanenin düz kas hücrelerine sinir sinyali transdüserleri gibi davranırlar. Ürotelyum ile birlikte lamina propria, işeme refleksinin afferent aksını düzenleyen duysal bölgelerdir. Lamina propria, birçok özelleşmiş hücrenin varlığından dolayı mesanenin "fonksiyonel merkezi" olarak görev yapar. Mesanenin kompliyansını belirleyen bir kapasitans tabakası görevi görür (19,28,29).

Muscularis propria: Detrusor kası olarak da bilinir, üç katmandan oluşur: içte longitudinal, ortada circular, and dışta longitudinal. Bu katmanlar, idrar kesesinin boynu çevresinde iyi tanımlanmıştır; bununla birlikte, mesane duvarının geri kalanında oryantasyon olmaksızın rastgele çalışırlar. Mesanenin gövdesi, trigona kıyasla daha yüksek düz kas içeriğine sahiptir ve lamina propria ve muskularis mukozanın iyi gelişmiş bir miyofibroblast ağını yansıtır (19).

Seroza: Bu ince bağ dokusu tabakası mesane kubbesini kaplar ve karın duvarının peritoneal tabakası ile devamlılık gösterir. Ayrıca çeşitli boyutlarda kan damarları içerir (19).

Adventisya: Bu gevşek bağ dokusu tabakası, mesanenin seroza olmayan bölgelerini mesanenin dış tabakası olarak çevreler (19,23).



Şekil-7: Mesane Histolojisi (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th ed.)

2.1.4 Mesane Fiziyojisi

Mesane, innervasyonunu parasempatik, sempatik ve somatik sinir liflerinden oluşan bir ağ aracılığıyla alır. Parasempatik lifler, birleşerek pelvik splanknik sinirleri oluşturan sakral spinal sinirlerden (S2-S4) kaynaklanır. Sempatik kontrol, üst ve alt hipogastrik plexuslar ve sinirler şeklinde alt torasik ve üst lomber spinal seviyelerden (T10-L2) kaynaklanır. Sakral plexusun bir dalı olan pudental sinir (S2-S4), eksternal üretral sfinkterin çizgili kaslarına istemli somatik kontrol sağlar. Bu lifler, Onuf çekirdeği olarak adlandırılan sakral omuriliğin ventral boynuzundan kaynaklanır (30). Mesane duvarındaki mekanoreseptörler, distansiyona duyarlıdır. Bu reseptörler, hipogastrik ve pelvik splanknik sinirlerin genel viseral afferent (GVA) lifleri aracılığıyla santral sinir sistemine (SSS) duyuşal bilgi gönderir. Mesane apeksinden gelen duyuşal uyarılar sempatik lifler ile, mesane tabanından kaynaklanan duyuşal uyarılar ise parasempatik sinir lifleri ile iletilmektedir. SSS'ne iletilen uyarının hızı, mesanenin distansiyon derecesi ile ilişkilidir, öyle ki kısmen dolu bir mesane yavaş uyarılar üretirken, tamamen dolu bir mesanedeki uyarıların SSS'ne iletim hızı ise daha fazla olmaktadır (15,30,31).

Mesanenin dolum ve boşaltım sürecini düzenleyen işeme merkezi, ponsta (pontin işeme merkezi) bulunur. Genel olarak, parasempatik yanıt mesanenin boşalmasını uyarır ve sempatik yanıt mesane dolumunu destekler. Parasempatik sinirler, detrusor kasının kasılmasına ve işeme için internal üretral sfinkterin gevşemesine neden olur. Sempatik stimülasyon, detrusor kasının relaksasyonuna veya mesanenin dolmasına, internal sfinkterin ise kontraksiyonuna neden olur. Lokal spinal refleksler öncelikle mesane dolum sürecini düzenler; Bununla birlikte, işeme, beyin sapındaki pontin işeme merkezinden gelen uyarılar ile meydana gelir (32–34).

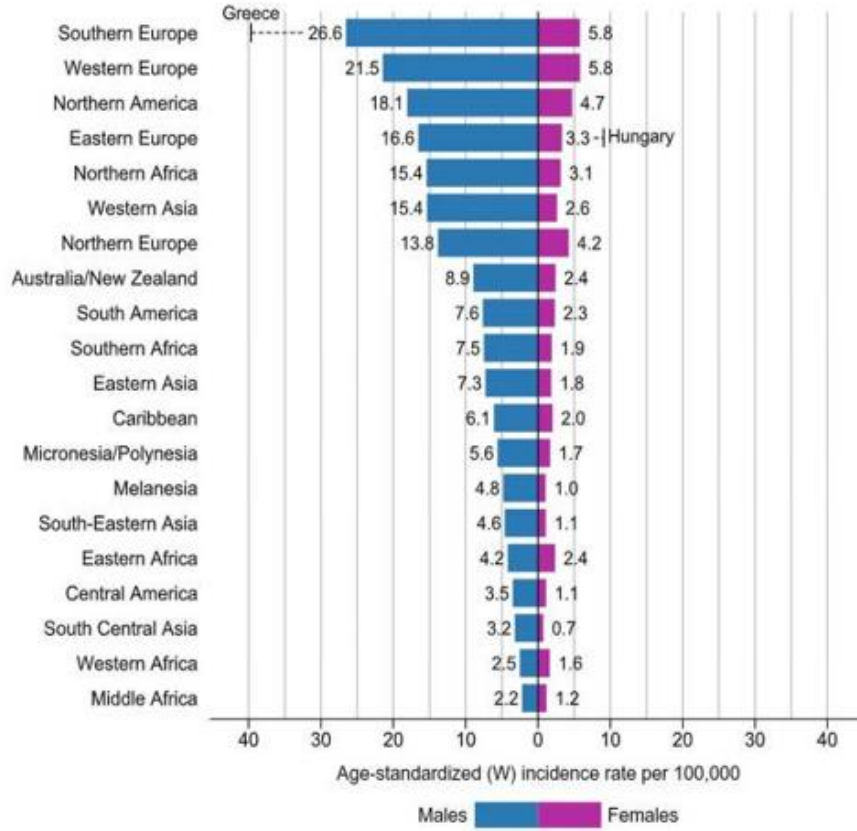
Boş bir mesane idrarla dolduğunda, mekanoreseptörler detrusor kasının duvarındaki gerilmeyi algılar ve afferent lifler ile bu uyarı omuriliğe iletir. Bu, hipogastrik sinirler yoluyla detrusör ve internal sfinkter üzerindeki sempatik yanıtı uyarır ve sırasıyla detrusörde relaksasyona ve internal sfinkterde kontraksiyona neden olur. Bu sırada parasempatik yanıt inhibe olur. Pudental sinirden eksternal üretral sfinktere giden sinyaller de üretrayı kapalı halde tutmak için uyarılır (18). Mesane tamamen dolduğunda, duyuşal uyarılar pontin işeme merkezine gider, parasempatik yanıtı uyarır ve detrusor kasının kasılmasına ve internal sfinkterin relaksasyonuna izin vermek için sempatik tonusu inhibe eder. Bu süreç boyunca, eksternal üretral sfinktere yönelik somatik innervasyon, sfinkteri kasılı halde tutmak için tonik olarak aktif kalır. İşeme uygun olduğunda, sfinkterin relaksasyonuna ve idrarın boşaltılmasına izin vermek için pudental sinirden gelen aktivite engellenir. Dolum işlemi sırasında kortekse gönderilen uyarılar da işemede rol oynar. Korteks duyuşal, duyuşal ve sosyal uyarıları işler ve uygun zamana kadar işemeyi önlemek için pontin işeme merkezi (PİM) ve periakvaduktal gri (PAG) alandaki hücrelere etki eder (12,22,23,30). Detrusör, parasempatik sinir sistemi ile regüle edilen M3 muskarinik reseptörler içermektedir. Ayrıca içerisinde sempatik sistem uyarıları için beta-adrenerjik reseptörler de bulunmaktadır (35,36). İnternal üretral sfinkter, üretra ile mesane boynu arasında bulunur. Bu aynı zamanda düz kas hücrelerinden oluşur ve sempatik liflerden uyarı alan alfa-adrenerjik reseptörler içerir. Bu reseptörün uyarılması, mesanenin dolmasına izin vermek için kontraksiyona, reseptörün inhibisyonu ise işeme için relaksasyona neden olur (37). Eksternal üretral sfinkter çizgili

iskelet kasından oluşur. Nikotinik reseptörler bu hücreler üzerinde bulunur ve pudental sinirin kontrolü altındadır. Pudental sinir, sfinkteri uygun bir ana kadar kontrakte halde tutmak için somatik sinir lifleri içerir (35,38,39).

2.2 Mesane Kanseri

2.2.1 Epidemiyoloji

Küresel Kanser İnsidans, Mortalite ve Prevalans (GLOBOCAN) verilerine göre, 2020'de 573.000 yeni mesane kanseri vakası tespit edildi. Bu, yeni tanı konan vakaların yaklaşık %3'ünü oluşturuyor. Mesane kanseri insidansının yüksek olduğu çoğu ülke Güney, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da bulunmaktadır. Dünya çapında, Yunanistan'daki erkekler en fazla mesane kanseri insidansına sahipken, Kadınlar ise Macaristan'da en fazla mesane kanseri insidansına sahiptir (40). Her yıl 100.000 erkeğin yaklaşık 26,6'sında ve 100.000 kadının 5,8'inde mesane kanseri teşhisi konduğu Güney Avrupa, küresel nüfus arasında en önemli mesane kanseri insidansına sahiptir. Mesane kanseri prevalansının düşük olduğu bölgeler ise imalatın diğer ülkelere kıyasla daha az olmasından dolayı kimyasallara daha az maruz kalma ve tütüne erişiminin daha kısıtlı olmasının bir sonucu olarak, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelere kıyasla Orta Afrika, Güney Orta Asya ve Batı Afrika'dır (7,9,40).



Şekil-8: Mesane Kanseri İnsidansı (2020 verilerine göre) (40)

Birleşik Krallık'ta 2020'de tahmini 12.400 mesane kanseri vakası teşhis edildi. Bu tüm kanser teşhislerinin %2.7'sini oluşturmaktadır. Bu nedenle, mesane kanseri Birleşik Krallık'ta en yaygın dokuzuncu kanserdir. Sigara içme sıklığının daha belirgin olması ve daha yaşlı bir nüfus nedeniyle, mesane kanseri prevalans oranı Almanya dahil olmak üzere birçok Avrupa ülkesinde yükselmeye devam etmiştir ve daha da artması beklenmektedir (40). Mesane kanseri, erkeklerde kadınlara göre yaklaşık dört kat daha yaygındır ve insidans oranları dünya çapında 100.000 erkekte 9.5 ve 100.000 kadında 2.4'tür. Mesane kanseri, erkekler arasında en yaygın altıncı ve en ölümcül dokuzuncu tümördür. Bu; büyük olasılıkla cinsiyetler arası sigara maruziyetinin farklı olmasıyla bağlantılıdır (41). Mesane kanseri dünyadaki en yaygın onuncu malignite iken, 2020'de tahminen 212.536 kişinin hayatını kaybetmesiyle en ölümcül on üçüncü kanser oldu. Bu, tüm kanser ölümlerinin

%2.1'ini oluşturmaktadır. Ayrıca dünya genelinde 100.000 erkekte 3,3'lük ölüm oranı 100.000 kadında 0.9'lük ölüm oranından neredeyse dört kat daha yüksektir (6,8,40,41). Doğum ile 74 yaş arasında mesane kanserinden ölüm riski erkeklerde %0.3 ve kadınlarda %0.08'dir. Mesane kanseri insidansının küresel olarak coğrafi ve zamansal eğilimleri, tütün kullanımının yaygınlığını yansıtmaya eğilimindedir. Bununla birlikte, Schistosoma haematobium ile enfestasyon ve değişik kimyasallara maruziyet, Mısır örneğinde olduğu gibi bazı popülasyonlarda insidansın yüksek olmasına neden olabilmektedir. Tablo 1'de ülkelere göre ölüm sayıları gösterilmiştir (42).

	Ülkeler	Ölüm Sayıları
1	Mısır	6710
2	Tunus	822
3	Libya	242
4	Polonya	5026
5	Mali	426
6	Slovakya	629
7	Letonya	271
8	Sao Tome	5
9	Cezayir	1861
10	Sırbistan	931
	Tüm Dünya	212536

Tablo-1: Ükelere göre Mesane Kanseri nedenli ölüm sayıları(42)

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Kanser Daire Başkanlığı'nın 2013 verilerine göre, mesane kanseri erkeklerde; akciğer ve prostat kanserlerinden sonra, üçüncü sırada bulunmaktadır (43). Kadınlarda ise ülkemizde yine benzer şekilde ilk 10 kanser arasında yer almamaktadır (3).

2.2.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri

2.2.2.1 Cinsiyet

Daha önce belirtildiği gibi, cinsiyete uyarlanmış mesane kanseri vakalarının yaklaşık dörtte üçü erkeklerde görülmektedir (40). Erkeklerdeki mesane kanseri görülme sıklığındaki bu farkın nedenini açıklamak için çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Birincisi, sigara kullanımı dünya genelinde erkeklerde kadınlardan çok daha yaygındır. Aromatik amin metabolizasyonu ve yabancı madde detoksifikasyonunda yer alan enzimler, mesane kanseri ile ilgili olan kanserojen metabolizması ile ilişkilendirilmiştir. Bu enzimlerin kadın ve erkeklerde farklı düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir (44,45). Ek olarak, cinsiyetler arasında steroid sentezindeki ve reseptör ekspresyonundaki farklılıklar da vaka görülme sıklığındaki oransal ayrımın bir nedendir. 15 yaşından büyük menarş yaşının olması, doğum yapmamış kadınlara kıyasla parite öyküsü olması ve östrojen veya progesterin ilaçlarının kullanımı kadınlarda daha düşük mesane kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir, bu da seks steroidine maruz kalmanın mesane kanseri riskini azalttığını düşündürmektedir (46).

2.2.2.2 Yaş

Mesane kanserinin ayırt edici özelliklerinden biri, yaşlı popülasyonda sık görülmesidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), mesane kanseri teşhisi konan kişilerin %90'ından fazlası 55 yaşın üzerindedir ve ortalama tanı yaşı 73'tür (47).

2.2.2.3 Diyet- Beslenme

Diyet değişkenleri, mesane kanseri insidansı ile ilgili olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. İlk retrospektif çalışmalar, daha fazla su tüketimi ile mesane kanseri insidansının daha düşük olduğunu ortaya koydu (48). Buna karşılık, Avrupa Prospektif

Kanser ve Beslenme Araştırması (EPIC), toplam sıvı tüketimi ile mesane kanseri riski arasında bir ilişki bulamamıştır. Bununla birlikte, sıvı alımı konusunda anlaşmazlık devam etmektedir. Sıvı tüketimine ek olarak, birçok tüketilen kanserojen madde idrarla atılır, bu da bu maddelerin ürotelyumla temasına ve bunun sonucunda da mesane kanseri riskinin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca mesane kanseri riskini azaltmak için belirli bir diyet veya yiyecek grubunun alımını destekleyen hiçbir somut kanıt yoktur (49). İçme alışkanlıklarının mesane kanserine etkisi belirsiz olsa da, içme suyunun dezenfeksiyon işlemi sırasında sentetik maddeler ile oluşturduğu bileşiklerden olan trihalometan düzeyleri, potansiyel olarak kanserojendir, ayrıca içme suyunda arsenik bulunması da mesane kanseri gelişime riskini artırır (48,50). Meyve tüketiminin fazla olduğu bireylerde mesane kanserine yakalanma riskinin azaldığı öne sürülmüştür; bugüne kadar bu etkinin sadece kadınlarda anlamlı olduğu gösterilmiştir (HR: 0.92; %95 GA: 0.85-0.99) (51).

2.2.2.4 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Çalışmalar, 30 kg/m²'nin üzerindeki vücut kitle indeksi (VKİ) olarak tanımlanan obezitenin kanserojen olabileceğini ve artan VKİ ile kanser gelişme riskinin korele olduğunu göstermektedir. Çok sayıda çalışma, artan VKİ'nin mesane tümörü progresyonu için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (52). Bu ilişkinin bir nedeni, sigara ve obezite arasındaki yüksek korelasyondur. Obezitenin karsinogenezini nasıl tetikleyebileceği üzerine yapılan araştırmalara göre, obezite; tümör gelişimini indükleyen insülin sentezini artırır. Gelişen yağ dokusu, proinflatuar proteinlerin ve sitokinlerin (tümör nekroz faktörü ve interlökin-6 gibi) sentezini artırırken, adiponektin sentezini azaltır. Bu metabolik düzensizlikler hiperinsülinemi ve insülin direnci ile sonuçlanır (40). Kandaki glikozun regülasyonu için bu değişiklikler pankreasta bulunan beta hücrelerinin insülin sentezini artırmasına ve bunun sonucunda da hiperinsülinemiye neden olabilir. Hiperinsülinemi, insülin benzeri büyüme faktörü I'in ekspresyonunu artırır, bu da hücre proliferasyonu ve apoptozisi arasında proliferasyonun artması yönünde dengesizliğe neden olur; anjiogenez uyarılır ve dolayısıyla mesane kanseri gelişimini riski artmaktadır (52,53).

2.2.2.5 Ek Hastalıklar

Ek hastalıklar, tedavinin toksisitesi yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak mesane kanseri riskini artırabilir. Tipik olarak, kronik inflamasyon sonrasında keratinize skuamöz metaplazi oluşumu, doğrudan karsinojeneze neden olur. Ek olarak, mesane taşlarının, üretral obstrüksiyonunun, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) ve aralıklı veya devamlı üriner kateter kullanımından kaynaklanan inflamasyonun metaplazi gelişimine katkıda bulunduğu ve mesanede skuamöz hücreli kanser (SCC) gelişme riskini artırdığı varsayılmıştır (54). Mesane kanserine neden olduğu düşünülen ilaçlardan biri de pioglitazondur. Bu; Tip-2 diyabetli hastalarda glikoz seviyelerini düşüren tiazolidindion sınıfı bir antidiyabetik ilaçtır. 2005 yılında yayınlanan randomize bir çalışma, pioglitazon tedavisi alan grubun plasebo grubundan daha fazla mesane kanseri vakasına sahip olduğu yönünde sonuçlanmıştır (55). Bir diğer önemli risk faktörü kemoterapidir. Kemoterapiler, kanserli hücrelerde deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı yaparak apoptozise neden olur. Ayrıca kemoterapi, hızlı hücre döngüsü olan organlardaki normal hücrelere de etki etmektedir. Siklofosamid, mesane kanseri gelişimini indüklediği kanıtlanmış tek kemoterapidir. Fosforamid ve akrolein siklofosamidin neden olduğu mesane kanserine neden olan başlıca mutajenik metabolitlerdir. Doza bağımlı gibi görünen bu durum, 20 gramdan fazla Siklofosamid alan hastalarda mesane kanseri görülmesinin 4,5 kat daha fazla saptanması ile doğrulanmıştır (56). Radyasyon tedavisini takiben ürotelyal karsinomun oluşumu yaşa bağlı olarak görünmemektedir (57). Serviks kanseri için kullanılan eksternal radyoterapi tedavisi, tedavi almayan gruba kıyasla mesane kanseri insidansının iki ila dört kat artmasıyla ilişkilidir (58).

2.2.2.6 Enfeksiyonlar ve Patojenler

Birçok araştırmacı, tekrarlayan bakteriyel İYE'lerin mesane kanseri geliştirme olasılığını artırabileceğini varsaymıştır. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, kronik İYE'lerin orta derecede artmış mesane kanseri riski ile ilişkili olabileceğini

düşündürmektedir(59). Ek olarak, tekrarlayan gonore enfeksiyonları, mesane kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bir prospektif araştırma, gonore öyküsü olan erkeklerin mesane kanserine yakalanma olasılığını kabaca iki kat arttırdığını ve bu tümörlerin agresif olmaya daha yatkın olduğunu gösterdi (60). Bu,kronik enfeksiyona sekonder açığa çıkan nitrozaminler gibi kanserojenlerin oluşumuyla bağlantılıdır. Bir diğer önemli patojen, yaklaşık 76 ülkede endemik olan ve 236 milyon kadar insanı etkileyen bir protozoon hastalığı şistozomiyazdır. Schistosoma haematobium (S. haematobium), skuamöz hücreli mesane kanseri ile ilişkili tek insan şistozomudur (61). Şistozomiyazisin baskın olduğu Orta Doğu ve Afrika ülkelerinde, mesane SCC'ı, yine şistozomiyazis ile ilişkili olan hepatosellüler karsinomdan sonra ikinci en yaygın kanser türüdür (62). Bazı human papiloma virüs (HPV) tipleri (Özellikle tip 16) ile mesane kanserleri arasında ilişki olduğu ifade edilse de (63). , Yunanistan'da gerçekleştirilen bir yayında , mesane tümörü tanısı alan hastaların idrarında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HPV DNA araştırılması yapılmış olup bu virüs ile mesane kanseri ilişkisi saptanamamıştır (64).

2.2.2.7 Sigara ve Tütün Ürünleri

Dünya çapında 1 milyardan fazla aktif sigara içicisi vardır ve sigara içenlerin mesane kanseri geliştirme şansı iki ila üç kat daha fazladır. Mesane kanseri riski sigara içme süresi ve sigara maruziyeti yoğunluğu ile artar ve düşük miktarda katran içeren sigaralar, daha düşük bir mesane kanseri geliştirme riski ile ilişkili olarak bulunmamıştır (65). Sigara dumanı, beta-naftilamin ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar dahil olmak üzere bir çok kanserojen içermektedir (66). Bu partiküllerin mesanede ve vücutta diğer dokularda metabolizasyonu, genomda bazı mutasyonların oluşmasına neden olmaktadır. Bu mutasyonlar onkogenleri aktive edebilir veya tümör baskılayıcı genleri inhibe ederek karsinogenezi tetikleyebilmektedir (67). Detoksifikasyon enzimlerinde defekt ile ilişkili bazı kalıtsal genotiplerin, sigara içenlerde kansere yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir. Sigara, mesane kanseri insidansı ile bağlantılı en yaygın tütün ürünü olmasına rağmen,

pip0 ve puro tüketiimi de TCC gelişimi ile bağlantılıdır (68). Bir alışma, sigarayı bırakmanın ürotelyal karsinom riskini azalttığını göstermiştir. Bu çalışmada 1-3 yıldır sigarayı bırakanların, 15 yıldan uzun süredir sigarayı bırakanlara göre yaklaşık 2 kat daha az mesane kanseri riski taşıdığı saptanmıştır (69). Elektronik sigaralarla ilişkili risk yeterince değerlendirilmemiştir; ancak yine de elektronik sigara kullanan bireylerin idrar örneplerinde bazı kanserojenler tespit edilmiştir (70).

2.2.2.8 Mesleki ve evresel Maruziyet

Deri ve akciğerlerde olduğu gibi, mesane sürekli olarak toksinlere ve metabolitlere maruz kalan bir organdır ve sonuç olarak bunlara karşı hassastır. Mesane kanseri için ikinci önemli risk faktörü, tüm mesane kanseri vakalarının %5-10'undan sorumlu olan aromatik aminler (2-naftilamin, 4-aminobifenil ve benzidin) gibi kanserojenlere mesleki maruziyettir. Bu bileşikler sıklıkla boya, metal, kauçuk ve petrol ürünleri imalatında kullanılır. Kimyasallara ve boyalara maruziyet, yaşam boyu en yüksek riski taşır. Aromatik aminlere maruz kalma riskinin en yüksek olduğu meslekler arasında tütün, boya, kauçuk sanayisi çalışanları, kuaförler, ressamlar ve deri işçileri bulunur. Baca temizleyicileri, hemşireler, petrol işçileri ve denizciler gibi polisiklik aromatik hidrokarbonlarla maruziyet riski taşıyan mesleki gruplar da tehlike altındadır (48,71). Son zamanlarda, dizel yakıt egzozuna mesleki olarak daha fazla maruz kalmanın önemli bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür ((OR): 1,61; %95 güven aralığı (CI): 1,08–2,40) (72).

2.2.2.9 Genetik Faktörler

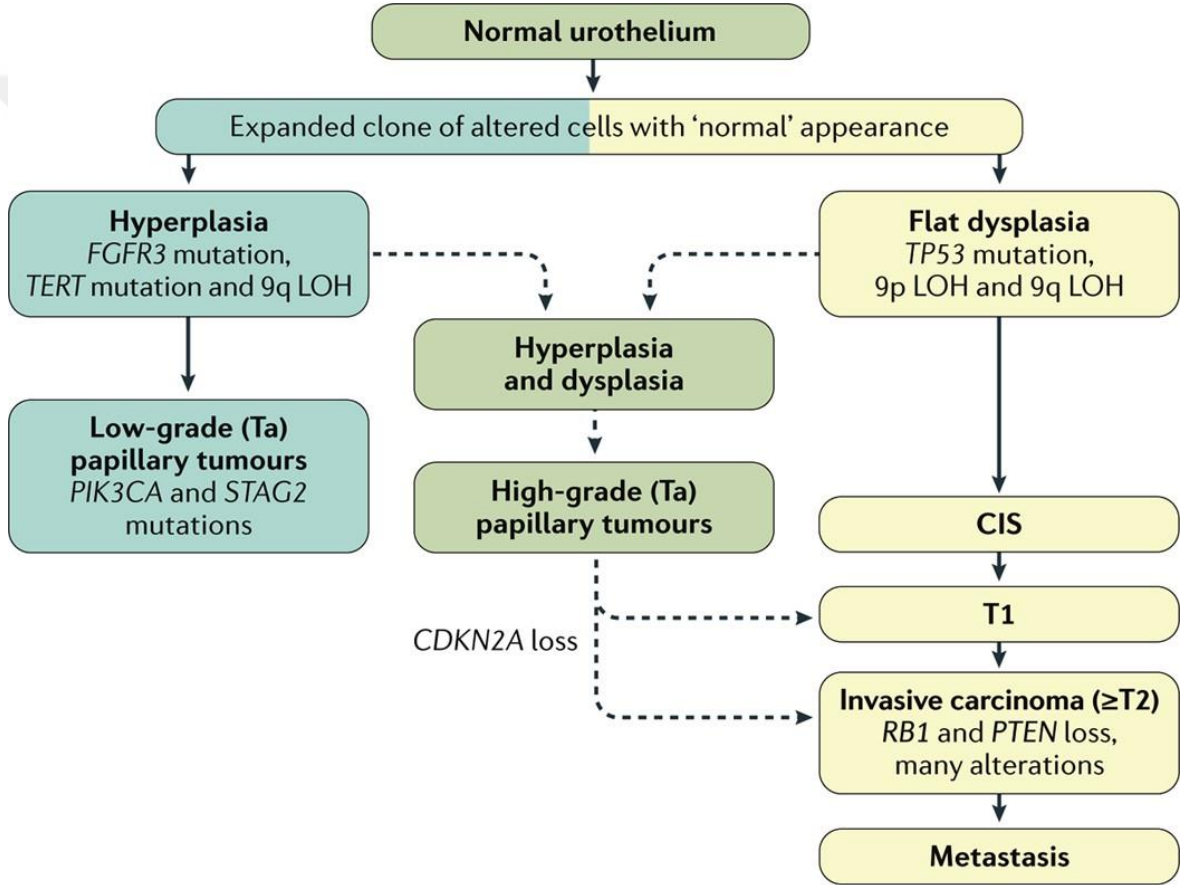
Aile öyküsünün çok az etkisi var gibi görünse de ve bugüne kadar mesane kanserine yakalanma riski için herhangi bir genetik varyasyonun açık bir önemi gösterilmemiştir (73). Çalışmalarda mesane kanserine genetik yatkınlıkla ilişkili sayılabilecek küçük bir korelasyona sahip birkaç genetik lokus tanımlamıştır. Bunlar

arasında, N-asetiltransferaz 2 (NAT2) ve glutatyon S-transferazın (GSTM1) delesyonu, aromatik aminlerin metabolizasyonu ile bağlantılıdır ve dolayısıyla çevresel kanserojene maruz kalanlarda bu durum daha önemli bir rol oynamaktadır (74)Ailesel yatkınlık açısından inceleyecek olursak mesane kanseri vakalarının birinci derece akrabalarında kansere yakalanma riski iki kat daha fazladır. Cowden ve Lynch sendromlarında görülen tümör baskılayıcı gen fosfataz ve tensin homologu (PTEN) ve DNA’da yanlış eşleşme tamirinden sorumlu gen MutS homolog 2'deki (MSH2) mutasyonlar aynı zamanda ürotelyal ve skuamöz mesane kanseri insidansındaki artış ile ilişkilendirilmiştir (74,75).

2.2.3 Mesane Kanserin Patofizyolojisi

Kanser oluşumunda hücrelerin çoğalma siklusunun kontrolü ve hücre metabolizmasının kritik basamaklarında görev alan genlerde meydana gelebilecek olası değişiklikler büyük bir rol oynamaktadırlar. Genetik mekanizmalarda oluşan bu değişikliklerden en önemlisi genlerin ekspresyonunu değiştiren mutasyonlardır. Bahsedilen hücre içi faktörler dışında kanser oluşumuna neden olabilecek çevresel ajanlar, sağlıklı hücreler üzerinde karsinojen etki yaparak hücre genomunda DNA hasarına ve mutasyonlara sebebiyet vermektedir. Oluşan bu genetik değişiklikler sonucu kontrolsüz hücre çoğalması başlayabilmektedir (76). Fare modellerinden ve insan örneklerinden alınan patolojik ve klinik bilgiler, ürotelyal karsinomun papiller ve flat lezyonlar olarak iki farklı yolla kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK)’ne geliştiğini göstermektedir. Ras mutasyonları, mesane kanserine sahip olan vakaların yaklaşık %5-13’ünde saptanmaktadır. Karşımıza en fazla çıkan mutasyonlar H-ras ve Kirsten Rat Sarkom Viral Onkogen (K-RAS) mutasyonlarıdır (77–79). Fare modellerinde, Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog (HRAS) mutasyonu flat veya papiller ürotelyal hiperplastik lezyonlara yol açarken, yüksek derecede ekspresyonu KİOMK’ne yol açar. Benzer şekilde insanlarda KİOMK’nin prekürsör lezyonları flat veya papiller ürotelyal hiperplastik lezyonlardır (80). KİOMK’deki sık rastlanan iki farklı genetik bozukluk; kromozom 9’un delesyonu ve FGFR3’te (Fibroblast growth factor receptor 3) bir gen mutasyonu da bu hiperplastik prekürsör lezyonlarda belirgindir (81). Benign bir tümör olarak kabul edilen ürotelyal papillomda da sık sık FGFR3 mutasyonları bulunmaktadır

(Şekil-9)(82). Ta, T1, \geq T2 evreli mesane tümörlerinde sırası ile; %77, %31 ve %15 ihtimalle FGFR3 geninde mutasyonlar görülmektedir. p53 geni aşırı ekspresyonu ise Ta, T1, \geq T2 mesane kanserlerinde sırası ile %11, %51 ve %56 oranında saptanmaktadır. Benzer şekilde, yüksek dereceli mesane kanserlerinde FGFR3 gen mutasyonu %26, düşük dereceli kanserlerde ise %71 oranında bulunmuştur (83).



Şekil-9: Mesane Kanseri Patofizyolojisi (84)

2.2.4 Mesane Kanseri Sınıflaması

Mesane kanseri genellikle mesanenin yüzeyini örten epitelyum tabakasından (ürotelyum) kaynaklanır ve TCC'lar en yaygın mesane kanser subtipini oluşturmaktadır.

Değişik histolojiye sahip (yani, farklı histomorfolojik fenotipleri olan) mesane kanserleri de tanımlanmıştır (vakaların %10-25'i) ve bunlar SCC, küçük hücreli karsinom ve adenokarsinomlardır. Mikropapiller, sarkomatoid, plazmasitoid ve mikrokistik gibi varyant subtipler, yüksek dereceli ürotelyal karsinomlardır (Şekil-10). Varyant histolojiler mesane kanserlerinde lokal olarak agresif seyir, metastaz riski ve tedavilere direnç ile ilişkilidir. Genel olarak, mevcut sınırlı literatür ışığında bu hastalara bireyselleştirilmiş tedavi uygulanmalıdır (85,86). Detrüsor kasını invaze eden tümörler kasa invaziv mesane kanseri (KİMK) olarak kabul edilir ve lenf nodlarına veya diğer organlara metastaz yapma olasılığı daha yüksektir. Yeni teşhis edilen hastaların yaklaşık %75'i KİOMK tanısı alır. Hastaların ise %25'i KİMK veya metastatik hastalığa sahiptir (6). Mesane kanserlerinde prognozu belirleyen en önemli etken ise tümörün evresidir (87). Günümüzde en sık kullanılan evreleme sistemi kanser-lenf nodu-metastaz (TNM) sınıflandırmasıdır (Tablo-2) (88).

Tablo-2 : 2017 Mesane kanserinin TNM evrelemesi (89)

Tx Primer kanser değeriendirilememiş
Tis Karsinoma in situ
Ta Papiller non-invaziv tumor
T1 Subepitelyal destek doku invazyonu
T2a Yüzeyel kas invazyonu
T2b Derin kas invazyonu
T3a Perivezikal invazyon-mikroskopik
T3b Perivezikal invazyon-makroskopik
T4a Prostat, uterus veya vajen invazyonu
T4b Kanseri pelvik duvara veya abdominal duvara invaze
Nx Lenf nodları değeriendirilememiş
N0 Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1 Gerçek pelvis içerisinde(hipogastrik, obturator, eksternal iliak, presakral)tek bir bölgesel lenf nodu metastazı
N2 Gerçek pelvis içerisinde (hipogastrik, obturator, eksternal iliak, presakral) birden fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N3 Common iliak lenf nodu metastazı
M0 Uzak metastaz yok
M1a Rejyonel olmayan lenf nodu metastazı
M1b Diğer uzak metastazlar

T:Tümör, N:Lenf Nodu, M:Metastaz

İnfiltratif Üroteliyal Kanser

- İnfiltratif Üroteliyal Kanser, BTS
- Skuamöz farklılaşma gösteren
- Glandüler farklılaşma gösteren
- Trofoblastik farklılaşma gösteren
- “Nested”
- “Large nested”*
- “Inverted”
- Mikrokistik
- Mikropapiller
- Lenfoepitelyoma benzeri
- Lenfoma-benzeri
- Plazmasitoid
- Sarkomatoid
- Lipid hücreli varyant*
- Berrak hücreli*
- Dev hücreli
- Küçük tübüller içeren*
- Kordoid özellikler gösteren*
- Diskohesive (Lobuler kanser benzeri)
- Özel stroma gösteren
- Miksoid stromalı üroteliyal kanser*
- Ossöz veya konroid stroma
- Rabdoid özellikler gösteren
- Andiferansiye
- Büyük hücreli andiferansiye karsinom*
- Osteoklastan zengin andiferansiye karsinom*

İnfiltratif Üroteliyal Kanser- Varyantlar

- Küçük hücreli kanser
- Karsinoid tümör
- Paraganlioma
- Büyük hücreli nöroendokrin kanser*

Non-İnvaziv Üroteliyal Kanserler

- Skuamöz hücreli kanser, BTS
- Verrüköz
- Bazaloid*

Nöroendokrin Kanserler

- Adenokanser, BTS • Enterik (kolonik tip)
- Taşlı yüzük hücreli
- Musinöz/Kolloid tip
- Berrak Hücreli
- Hepatoid*
- Miks*
- Urakal

*Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflandırmasında yer almayan kanserler

Şekil-10: İnvaziv Kanser Varyantları (90)

İnfiltratif Ürotelyal Kanser

- Skuamöz farklılaşma gösteren
- Glandüler farklılaşma gösteren
- Trofoblastik farklılaşma gösteren

İnfiltratif Ürotelyal Kanser- Varyantlar

- Nested
- Mikrokistik
- Mikropapiller
- Lenfoepitelyoma benzeri
- Lenfoma benzeri
- Plazmasitoid
- Sarkomatoid
- Dev hücreli
- Andiferansiye

Non-İnvazive Ürotelyal Kanserler

- Ürotelyal karsinoma in situ
- Non-invaziv papiller ürotelyal kanser-Düşük dereceli
- Non-invaziv papiller ürotelyal kanser-Yüksek dereceli
- Non-invaziv papiller ürotelyal neoplazm-düşük malignite potansiyelli
- Ürotelyal papilloma
- İnverted ürotelyal papilloma

Skuamöz Neoplaziler

- Skuamöz hücreli kanser, BTS
- Verrüköz kanser
- Skuamöz hücreli papilloma

Glandüler Neoplaziler

- Adenokanser
 - Enterik
 - Müsinöz
 - Taşlı yüzük hücreli
 - Berrak hücreli
- Villöz adenoma

Nöroendokrin Kanserler

- Küçük hücreli kanser
- Karsinoid
- Paraganglioma

Mezenkimal Kanserler

- Rabdomyosarkoma
- Leiomyosarkoma
- Angiosarkoma
- Osteosarkoma
- Malign fibröz histiositoma
- Leiomyoma
- Hemangioma
- Diğer

Hematopoetik/lenfoid Kanserler

- Lenfoma
- Plazmositoma

Diğer

- Skene, Cowper ve Littre gland kanserleri
- Metastatik kanserler

Şekil-11: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2004 yılı sınıflandırmasına göre mesane kanserlerinin sınıflandırılması.(91)

2.2.5 Başvuru ve Tanısal İşlemler

Mesane kanserinin en yaygın bulgusu mikroskobik veya makroskobik hematüridir, ancak hastalar izole mikroskobik hematüri, irritatif işeme semptomları veya görüntülemelerde insidental saptanan bir tümör ile de başvurabilirler. Mikroskobik hematürisi olan hastalarda mesane kanseri riski yaklaşık %4, gros hematürisi olanlarda ise %16.5 civarındadır. Gros hematürinin değerlendirilmesi, mesanenin sistoskopi ile, üst üriner sistemin (yani böbrek, renal pelvis ve üreter) ise kesitsel ürografik radyolojik yöntemler ile görüntülenmesini içerir. Amerika Üroloji Derneği (AUA)'nin mikroskobik hematüriye yaklaşım kılavuzunda, hastalar arası ayırım gözetmeksizin her hastaya kesitsel görüntüleme önerilen önceki kılavuzlara binayen, günümüzde mesane kanseri saptanma riskine dayalı bir algoritim önerilmektedir (86).

AUA'ya göre risk sınıflaması (5);

- Düşük Risk (hasta tüm kriterleri karşılamalıdır):
 1. Kadın <50, erkek <40 yaş.
 2. Hiç sigara içmemiş ya da <10 paket/yıl öyküsü olması
 3. Yapılan her ürinalizinde 3-10 kırmızı kan hücresi (KKH) olması
 4. Risk Faktörü olmaması
- Orta Derece Risk (hasta kriterlerden herhangi birini karşılamalıdır):
 1. Kadın 50-59 yaş arası; erkek 40-59 yaş arası
 2. 10-30 paket/yıl sigara öyküsü olması
 3. Yapılan her ürinalizinde 11-25 arası KKH olması
 4. Risk Faktörü olması

- Yüksek Risk (hasta kriterlerden herhangi birini karşılamalıdır):
 1. Kadın-erkek >60 yaş
 2. >30 paket/yıl sigara öyküsü olması
 3. Tek bir ürinalizinde bile >25 RBC olması
 4. Gross Hematüri olması

Asemptomatik veya mikroskopik hematüri ile başvuran hastalar; düşük riske sahip ise 6 ayda bir idrar analizi veya ultrason ya da sistoskopi ile değerlendirilir. Orta riske sahip hastalar ise üriner ultrasonografi ve sistoskopi ile değerlendirilir. Yüksek riske sahip hastalar ise sistoskopi, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da magnetik rezonans (MR) ile değerlendirilir. Gross-hematüri ile başvuran hastalar sistoskopi, BT ya da MR ile değerlendirilmelidir (58). Makroskopik hematürinin mikroskopik hematüriye kıyasla daha yüksek evreli kanser ile ilişkili olduğu bulunmuştur (92).

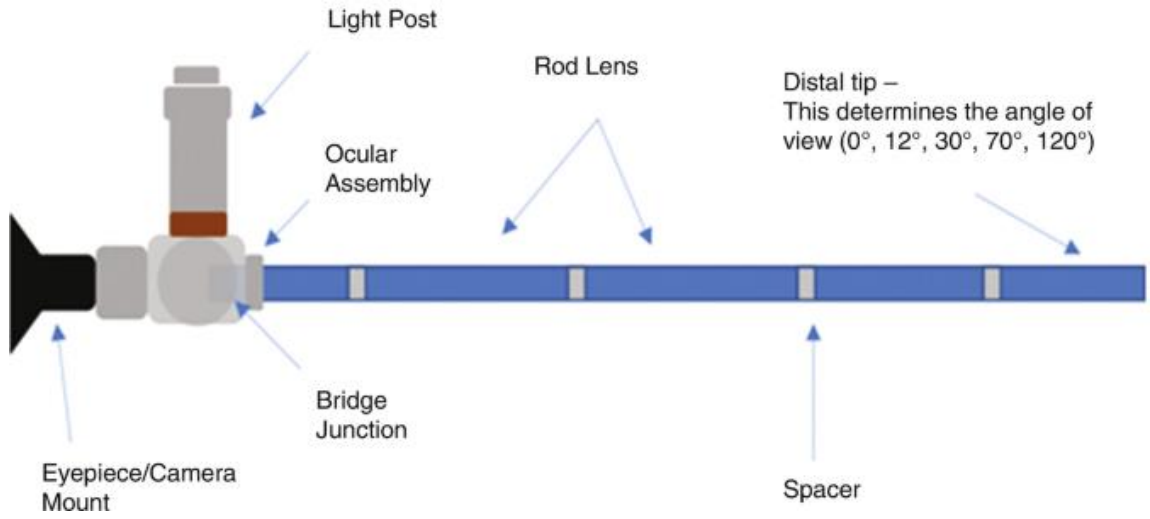
İdrar Testleri: İdrar sitolojisi, makroskopik hematürinin değerlendirilmesinde ve tedavi sonrası takipte kullanılır. Yakın tarihli bir meta-analizde, idrar sitolojisinin duyarlılığı 0.37 (%95 CI, 0.35-0.39) ve özgüllüğü 0.95 (%95 CI, 0.94-0.95) idi. Birkaç idrar biyobelirteci ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış olsa da, bu belirteçler sistoskopinin yerini alacak tanısal doğruluktan uzaktır (93).

Görüntüleme: Kesitsel ürografi (yani bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme), makroskopik ve yüksek riskli mikroskopik hematürisi olan hastaların üst üriner sistemini değerlendirmek için kullanılırken, düşük ve orta riskli mikroskopik hematürisi olan hastalarda ultrasonografi kullanılmaktadır. Mesane kanseri tanısından şüphelenilen hastalar evreleme amacıyla görüntüleme yapılarak rutin olarak değerlendirilmese de, kasa invaziv tümörü tanımlamak için yeni bir multiparametrik sistem olan vezikal görüntüleme-raporlama ve veri sistemi (VI-RADS) kullanılabilir. 1000'den fazla hasta ile yapılan 6 çalışmanın meta analizinde, KİMK tanısı için duyarlılık ve özgüllük 0.90 (%95 GA, 0.86-0.94) ve 0.86 (%95 GA, 0.71-0.94) idi(94).

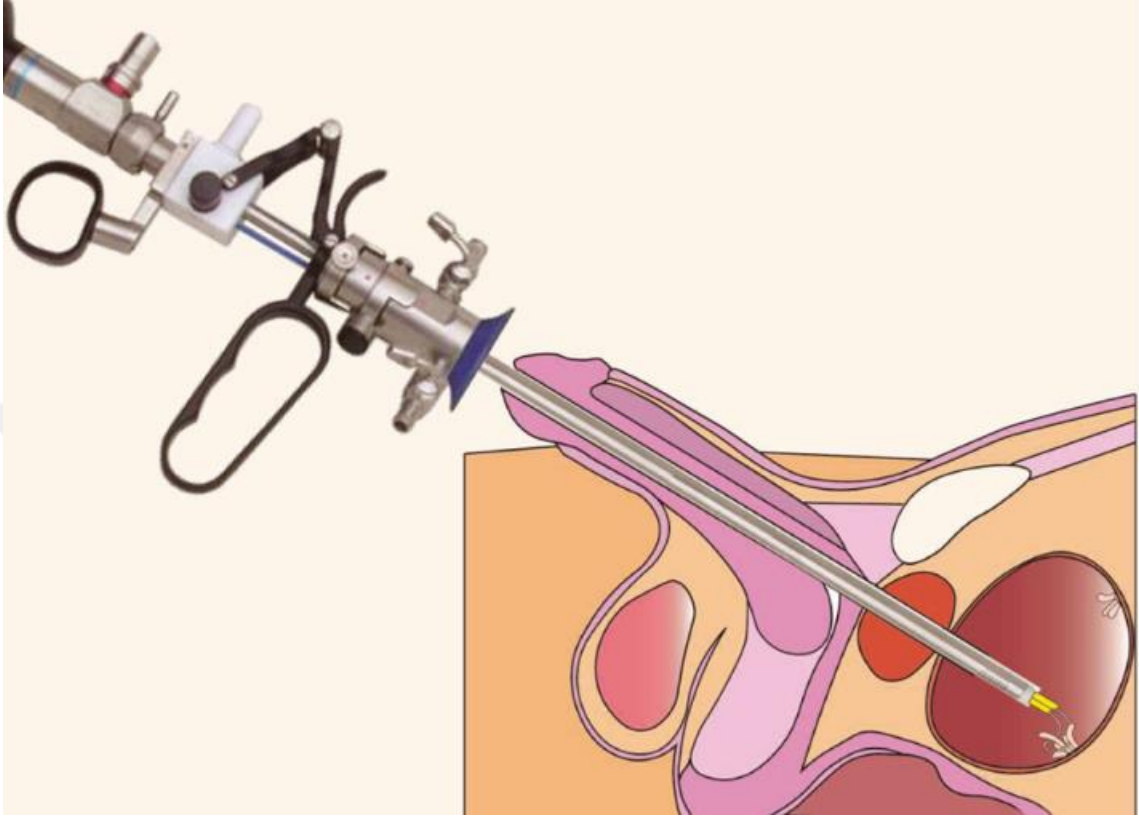
Flordeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET)'nin mesane tümörü olan hastalarda sınırlı bir kullanımı vardır. FDG'nin idrar ile vücuttan atılmasından dolayı görüntülerde tümöral oluşumun görülmesi zorlaşmaktadır. Bu nedenle tanı süresince kullanımı sınırlıdır. Daha çok neo-adjuvan kemoterapiye cevabın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (95).

Sistoskopi ve Endoskopik Rezeksiyon: Mesane kanseri olduğu düşünülen hastalara üretra ve mesaneyi eksiksiz bir şekilde değerlendirmek için sistoskopi yapılır (Şekil-12). Papiller TCC tanısı, mesanenin sistoskopik incelenmesine ve soğuk biyopsi veya rezeksiyon yoluyla alınan dokunun histolojik değerlendirmesine bağlıdır. CIS tanısı, sistoskopi, idrar sitolojisi ve multpl mesane biyopsilerinin histolojik değerlendirilmesinin kombinasyonu ile konmaktadır (96). Sistoskopi, eksternal üretral meatus yoluyla mesaneye ilerletilen yaklaşık 5 mm çapında bir kameraya sahip ofis tabanlı bir prosedürdür. Sistoskopi, özellikle papiller görünümdeki mesane tümörlerinin tanısında vazgeçilemez bir yöntemdir. Kesin tanı için doku örnekleme ve rezeksiyonu gerekir. Konvansiyonel sistoskopide soğuk ışık kaynağı ile beyaz ışık kullanılır. Papiller tarzda olmayan flat ve küçük lezyonlarda ve özellikle CIS de eşlik ediyorsa yeterli olmayabilmektedir. Makroskopik yardımcı görüntüleme yöntemlerinden foto dinamik tanı (FDT) ve dar bant görüntüleme (DBG) yeni arayışların bize getirdiği yeni kanser görüntüleme metodları olarak günlük pratikte kullanılmaya başlanmıştır. Daha deneysel mikroskopik yardımcı görüntüleme yöntemleri ile in vivo etkin tanı hedeflenmektedir. Bu mikroskopik yöntemlere örnek olarak, konfokal laser endomikroskopi (CLE), optik uyumluluk tomografi (OCT) ve mor ötesi mikroskopik floresan sistoskopi sayılabilir (97). Tanısal sistoskopi ve endoskopik rezeksiyon sırasında DBG veya mavi ışıklı sistoskopi kullanılması mesane tümörlerinin tanısı için yüksek duyarlılık ve özgüllük sunmaktadır. DBG, mesanedeki lezyonun saptanma olasılığını arttırmaktadır (hasta başına ve lezyon bazında sırasıyla yaklaşık %10 ve %20). Ayrıca 3. ve 12. ayda nüks riskini azaltır (48). Mavi ışıklı sistoskopi, standart yapılan tanısal sistoskopide gözden kaçan papillerTa/T1 lezyonlarının %14'üne kadarını ve CIS lezyonlarının %40'ına kadarını saptamaktadır.

Yeni tanı almış mesane tümörlerine TUR uygulanmaktadır (Şekil-13). Bu işlem genelde terapötiktir. Amacı; mesane içerisinde tüm görünür tümörleri rezeke etmek ve hastalık evrelemesi yapmaktır. İnkomplet rezeksiyon veya şüphesinde, alınan örnekte kas örneği bulunmaması veya yüksek gradeli Ta ya da tüm T1 ile sonuçlanan tümörler sonrasında 4 ila 6 hafta içerisinde TUR işleminin tekrarlanması önerilmektedir. Re-TUR kritiktir, çünkü T1 tümör saptanan hastalarda rezidüel tümör oranı %51'dir ve re-TUR sonrası kasa invaziv mesane tümörü saptanma olasılığı %8'dir. Mesane kanseri için TUR uygulanan 1865 hastanın retrospektif bir kohort çalışması, rezeksiyonunun ve evrelemenin yetersiz olmasının, daha kötü kansere özgü sağkalım ile ilişkili olduğunu bulmuştur (98,99).



Şekil-12: Rijid Sistoskop(100)



Şekil-13: Trans Üretral Rezeksiyon(101)

2.2.6 Tedavi ve Hastalığın Yönetimi

2.2.6.1 Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri (KİOMK)

KİOMK, lokalize mesane kanserlerinin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Geniş bir hastalık yelpazesini kapsar. Sağkalım olumlu olmasına rağmen, düşük ve orta riskli KİOMK'li hastalar sırasıyla %43 ve %33'lük 5 yıllık nüksüz sağkalım oranlarına sahiptirler ve yüksek riskli KİOMK %21'e varan oranlarda KİMK'ne ilerleyecektir. Komplet rezeksiyon uygulanan düşük riskli KİOMK olan hastalara sistoskopik izlem yapılmaktadır (6).

Tablo-3: Kasa invaze olmayan mesane kanserinde risk gruplarına göre sınıflama(102)

Düşük Risk Kanserler → Primer,soliter,Ta,G1,
Orta Risk Kanserler → Düşük ve yüksek risk grubuna girmeyen tüm kanserler
Yüksek Risk Kanserler → Takiplerin herhangi birinde • T1 kanser • G3 kanser • CIS • Multipl, rekürren ve >3 cm Ta, G1, G2 kanserler

T:Tümör, G:Grade, CIS:Karsinoma in Situ

Düşük veya orta riskli KİOMK'den (Tablo-3) şüphelenildiğinde, mesane içerisinde yüzen tümör hücrelerini ortadan kaldırmak ve böylece ürotelyuma tümör ekimi ihtimalini azaltmak amacıyla TUR'dan sonraki 24 saat içerisinde tek doz intravezikal kemoterapi uygulanabilir. 7 randomize çalışmanın meta-analizi, ortalama 3.4 yıllık takipte intravezikal kemoterapi ile tümör nüksü olasılığında %39'luk bir azalma (%48'den %37'ye mutlak düşüş) göstermiştir. Mitomisin-C uzun zamandır tercih edilen ajan olmuştur, ancak irritatif işeme semptomları ve nadiren de olsa mesane epitelinde nekroz ile ilişkilendirilmiştir. İntravezikal olarak kullanılan ve güncel bir ajan olan gemitabin, daha düşük bir maliyetle benzer etkinlik ve hastalarda daha tolere edilebilir yan etkiler ile uygun bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Valrubisin ve epirubisin dahil olmak üzere diğer intravezikal kemoterapötik ajanlar da mevcuttur; bununla birlikte, yukarıdaki ajanların etkinliğini birbiriyle karşılaştıran hiçbir randomize veri yoktur (103). Adjuvan intravezikal tedavi gereksinimi hastalığın prognozuna bağlıdır. Düşük riskli hasta grubunda tek doz erken instilasyon kanserin rekürrens riskini azaltmakta ve standart tedavi rejimi olarak günümüzde kabul görmektedir (104). Yüksek riskli kanseri olan hastalarda mitomisin-c'nin etkinliğini yükseltmek amacıyla mikrodalga ile indüklenen hipertermi veya elektromotiv ilaç kullanımı ile ilgili literatürde sınırlı bilgiler mevcuttur. Mikrodalga ile indüklenen hipertermi uygulanan prospektif serilerdeki örneklem sayısı

yeterli değildir ve de yetersiz veri içermektedir (105,106) Orta riske sahip hasta grubunda adjuvan Bacillus Calmette–Guérin (BCG) ve mitomisin-C uygulanması benzer etkiye sahip olarak kabul edilse de yüksek riskli hasta grubunda mitomisin-C önerilmemektedir. Yakın tarihli yapılan çalışmalarda, bu grupta BCG'nin daha etkin olduğu kanıtlanmıştır (107).

BCG, KİOMK'de kullanılan en güçlü intravezikal ajandır. Hastalığın progresyonunu engellediği, radikal sistektomiye gidişi azalttığı, hastanın sağkalımını arttırdığı bulunmuştur. BCG'nin etkinliğini arttırmak ve yan etkilerini azaltmakla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. İmmün yanıtı daha da güçlü indükleme amacıyla rekombinant BCG üretilmiştir. Rekombinant BCG uygulamasından sonra kanda saptanan IFN- α -2b' nin güçlü etkiye neden olan ajan olduğu belirtilmektedir. BCG tedavisi orta riske sahip hastalara altı doz kadar uygulanması yeterli iken yüksek risk grubundaki popülasyonda ise sıklıkla ikinci bir BCG ya da idame tedavisi gerekmektedir (108). Sylvester ve arkadaşlarının yapmış olduğu metaanalizde yüksek riskli KİOMK'nde intravezikal BCG uygulanan hastalarda progresyon ihtimalinde %27'lik bir düşüş yayımlanmıştır. Fakat bu etkinin daha çok idame tedavisi alan hastalarda olduğu belirtilmektedir (107).

2.2.6.2 Kasa İnvaziv Mesane Kanseri

KİMK'li hastaların tedavisi neoadjuvan tedaviyi takiben radikal sistektomi (RS) pelvik lenf nodu diseksiyonu ve üriner diversiyon veya seçilmiş hastalarda kemoradyoterapi veya parsiyel sistektomi gibi mesane koruyucu bir yaklaşımdan oluşur (6). Kasa invaziv mesane kanserlerinin (T2-T4a, N0- Nx, M0) cerrahi tedavisinde RS ve bilateral lenf nodu diseksiyonu altın standart olma özelliğini korumaktadır (109). Tanıdan sonra ne zaman RS yapılması gerektiğine dair çelişkili çeşitli çalışmalar olsa da tanı konulduktan sonra üç ayın geçmesinin ekstrevezikal yayılım riskinin %52'den %81'e yükselmesine yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (110). Bu çalışmalar doğrultusundaki genel düşünce, primer tanıdan sonra 90 gün içinde yapılan cerrahinin sağkalımı uzattığı ve ekstrevezikal yayılımı önlediği yönündedir (111,112).

2.2.7 Mesane Kanseri Riskini Azaltma ve Hastalığı Önleme

Son araştırmalara ve analizlere göre, son 20 yılda mesane kanseri tanılarının yaklaşık %82'si önlenebilir risk faktörleri ile ilişkili olabilir. Mesane kanseri vakalarının sadece %7'sinin kalıtsal genetik faktörlerden kaynaklandığı tahmin edilmektedir (113). Sigara içmek, tüm vakaların üçte ikisinde hastalığa neden olan, sanayileşmiş dünyada mesane kanseri için açık ara en büyük potansiyel risktir. Sigarayı bırakmanın kanser insidansını azalttığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde sigara dumanına maruz kalma da hastalığa yakalanma riskini arttırmaktadır (114). Mesane kanseri için ikinci en yüksek önlenebilir çevresel risk faktörü mesleki maruziyettir. İmalat, nakliye, yangınla mücadele ve sa boyası endüstrilerinde çalışanlar, solunum ve temas yoluyla kimyasal maruziyeti en aza indirecek önlemler almalıdır (48). Meyve ve sebzeden zengin bir diyetin mesane kanserini ne oranda önleyebileceği ise hala tartışma konusudur. Beslenme değişikliklerin koruyucu etkisi sorusuna selenyum ve vitamin E'nin prostat kanserine karşı koruyucu etkisinin araştırıldığı SELECT çalışmasının verileri Güney Batı Onkoloji Grubu tarafından mesane kanseri üzerine koruyucu etkinliğini değerlendirmek üzere uyarlanmıştır. Sonuç olarak selenyum ve vitamin E'nin mesane kanserine karşı koruyucu etkinliği gözlenmemiştir (115). Fiziksel egzersizin mesane kanseri oluşumuna karşı koruyucu etkisi olduğu kanıtlanmıştır (116). şistozomiyazisin endemik olduğu yerlerde, içilen ve duş alınan suları dezenfekte etmek, ayrıca tatlı sularda yzmekten ve yürümekten kaçınmak, şistozomiyazisin neden olduğu mesane kanseri insidansını önemli ölçüde azaltabilir. Antihelmintik ilaç prazikuantel'in kullanımı hastalığı kontrol altına alabilir ve mesane kanserine yakalanma riskini önemli ölçüde azaltabilir (117). Genel popülasyonda mesane kanseri taraması řu anda herhangi bir kuruluş tarafından önerilmemektedir. Daha önce bu hastalığı geçirmiş, mesanede spesifik konjenital anormallikleri olanlar ve mesleki olarak belirli toksinlere maruz kalmış bireyler gibi mesane kanserine yakalanma riski çok yüksek olan kişilere, idrar analizi, sitoloji, idrarda bladder tumour antigen (BTA), UroVysion, ImmunoCyt gibi tümör belirteçleri bakılması ve sistoskopi önerilmektedir (118).

Tablo-4: Tumor belirteçlerin özeti

Belirleyiciler	Duyarlılık (%) (Genel)	Özgüllük (%) (Genel)	Duyarlılık (%) (High grade)	LE
UroVysion (FISH)	30-86	63-95	66-70	2b
Microsatellite analysis	58-92	73-100	90-92	1b
Immunocyt/uCyt+	52-100	63-79	62-92	2a
Nuclear matrix Protein 22 (NMP22)	47-100	55-98	75-92	2a
BTA stat	29-83	56-86	62-91	3
BTA TRAK	53-91	28-83	74-77	3
Cytokeratins	12-88	73-95	33-100	3

(BTA=Bladder tumour antigen, LE: Kanıt Düzeyi)

3.GEREÇ-YÖNTEM

3.1 Hasta Popülasyonu ve Çalışma Dizaynı

Çalışmamıza 2015-2020 yılları arasında kasa invaze olmayan mesane kanseri tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların verileri retrospektif olarak taranmıştır. Hastanemizde kasa invaze olmayan mesane tümörü nedeni ile transüretral rezeksiyon yapılmış ve takibi devam eden, hastanemiz veri tabanındaki telefon bilgisi ile ulaşılabilen hastaların tamamı çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılan hastaların ad-soyad, yaş, cinsiyet, ayrıntılı sigara kullanımı miktarı, sigara içen hastalarda sigaraya maruziyet düzeyi (paket/yıl) ve maruziyet düzeyinin alt bileşenleri olan sigara günlük paket kullanım miktarı (günlük paket sayısı) ve sigara kullanım süresi(yıl), mevcut kronik hastalıkların sayısı, rezeksiyonun komplet olup olmadığı, tümör boyutu, re-TUR durumu, tümör sayısı ve evresi, detaylı patoloji raporu, CIS varlığı hastalara özel oluşturulan dosyalara kaydedildi. Hastalar ilk önce;

- a) Öyküsünde hiç sigara kullanımı olmayan
- b) Sigara içmiş ve tanıyla beraber bırakmış
- c) Sigara içmeye devam edenler olarak 3 (üç) gruba ayrılmıştır.

Bu gruplarda nüks ve progresyon gelişen ve gelişmeyen hastalar sınıflandırıldıktan sonra yukarıda bahsedilen parametreler nüks ve progresyon kollarında ayrı ayrı incelendi. Ayrıca nüks ve progresyon üzerine etkili faktörlerin araştırılması için de lojistik regresyon analizi uygulandı.

3.2 Etik kurul

Hastanemiz etik kurul komitesinden, 09/08/2022 tarih ve 3630 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

3.3 Dahil etme kriterleri

- KİOMK (Yüzeyel mesane kanseri) tanısı almak
 - Tarafımızca çalışma hakkında bilgilendirilip, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar
 - İlk mesane kanseri tanısı aldığı sırada herhangi bir başka kanser (üst üriner sistem ürotelyal karsinomu dahil) tanısı/hikayesi olmamak (örn transizyonel üreter kanseri, akciğer kanseri, prostat kanseri vb.)
 - Tedavi ve takip süreçlerine düzenli olarak hastanemizce devam edilmiş olmak
- Verilerine ulaşılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4 Dışlama kriterleri

- Çalışmaya dahil olmayı kabul etmeyen hastalar
- KİMK tanısı olanlar ya da takiplerinde kasa invaze nüks veya progresyon saptananlar
- Verilerine ulaşılmayan veya verilerin düzensiz ve şaibeli olan hastalar
- Patoloji raporunda varyant patolojik örnek ile karşılaşılanlar
- Daha önce herhangi bir sistemik kanser tedavisi veya radyoterapi alanlar
- ÜK'un prostatik üretra veya üst idrar yolunda lokalizasyonu
- Gebelik, emzirme veya doğurganlık çağındaki kadınlar;

- Konjenital veya edinilmiş immün yetmezlik olan hastalar
- Antrasiklinlere karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlar

3.5 Çalışma hedefleri

KİOMT tanısı almış ve sigara kullanmayı bırakmış hastalarda, sigarayı bırakma sonrası nüksün ve progresyonun azalıp azalmadığını, azaldıysa hangi düzeyde olduğunu ortaya koymak.

3.6 Çalışmanın sınırlılıkları

Çalışmanın belli yıllar arasında yapılmış olması, örneklemin küçük olması ve sadece hastanemize başvuran mesane kanseri hastalarından oluşması çalışmamızın en önemli sınırlılıklarındandır

3.7 İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Tüm maddeler için tanımlayıcı istatistikler, sıklık ve diğer özellikleri içeren hasta verileri için istatistiksel analiz yapıldı. Sürekli veriler ortalama \pm standart sapma olarak yazıldı. Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığını belirlemek için sürekli değişkenler Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Sürekli ve normal dağılan değişkenler student t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Veriler normal dağılıma uymadığında gruplararası karşılaştırma Mann Whitney U testi ile gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler gerektiğinde ki-kare testi ve bazı veriler Fisher exact testi ile

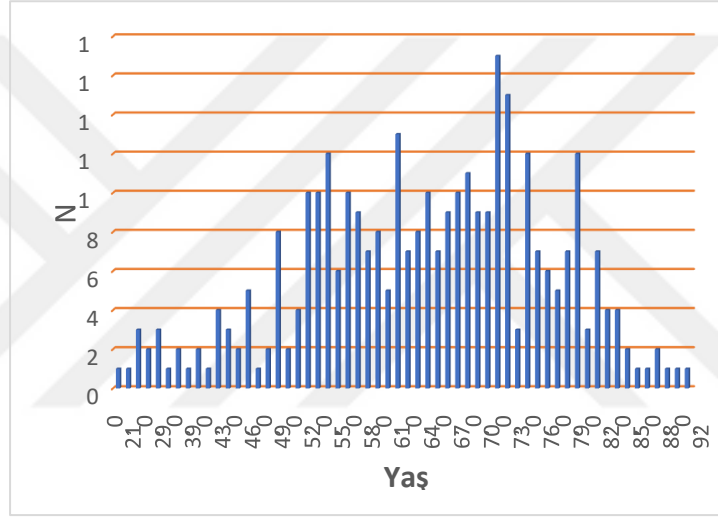
değerlendirildi. Risk faktörlerin analizinde binary lojistik regresyon testi kullanıldı. Tüm p değerleri iki yönlüydü ve $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

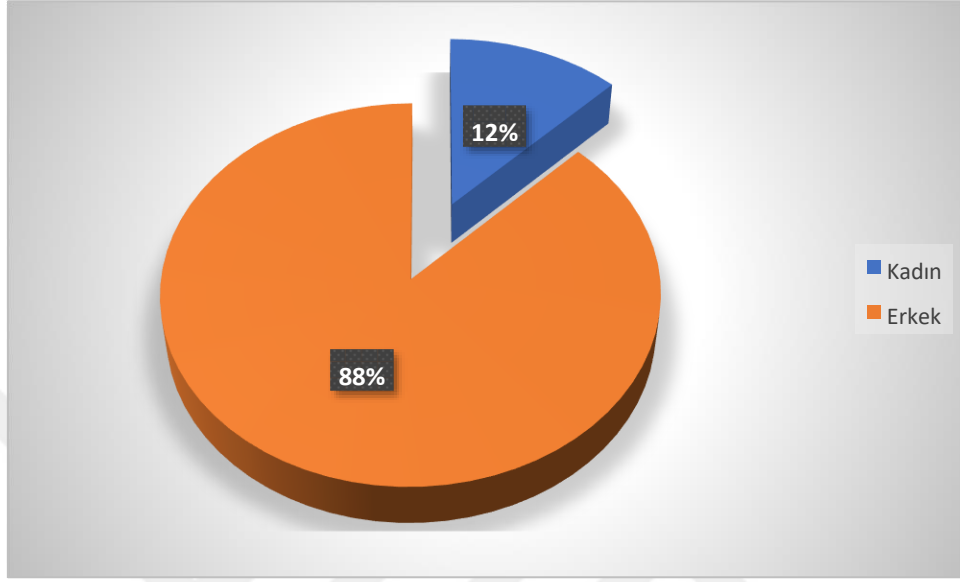
4.1 Demografik ve Genel Bulgular

Çalışmamıza 329 hasta dahil edilmiş olup yaş ortalaması $64,4 \pm 12,8$ yıl (range: 21-92) bulunmuştur. Yaşlara ait frekans grafiği şekil-14'te verilmiştir.



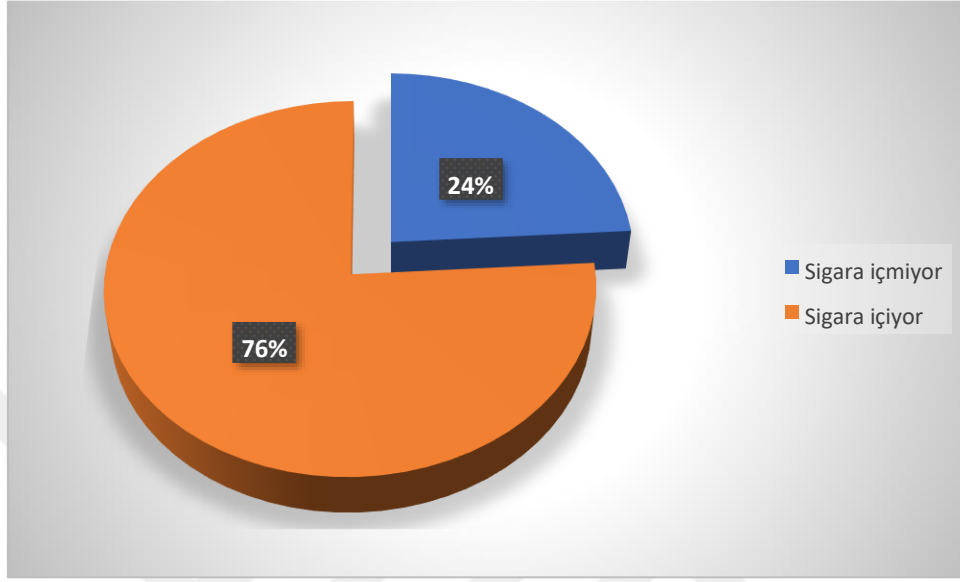
Şekil-14 : Yaş dağılımı

Hastaların %88'i (n=288) erkek, %12'si (n=41) kadın idi. E:K oranı:7 olarak bulundu (Şekil-15).



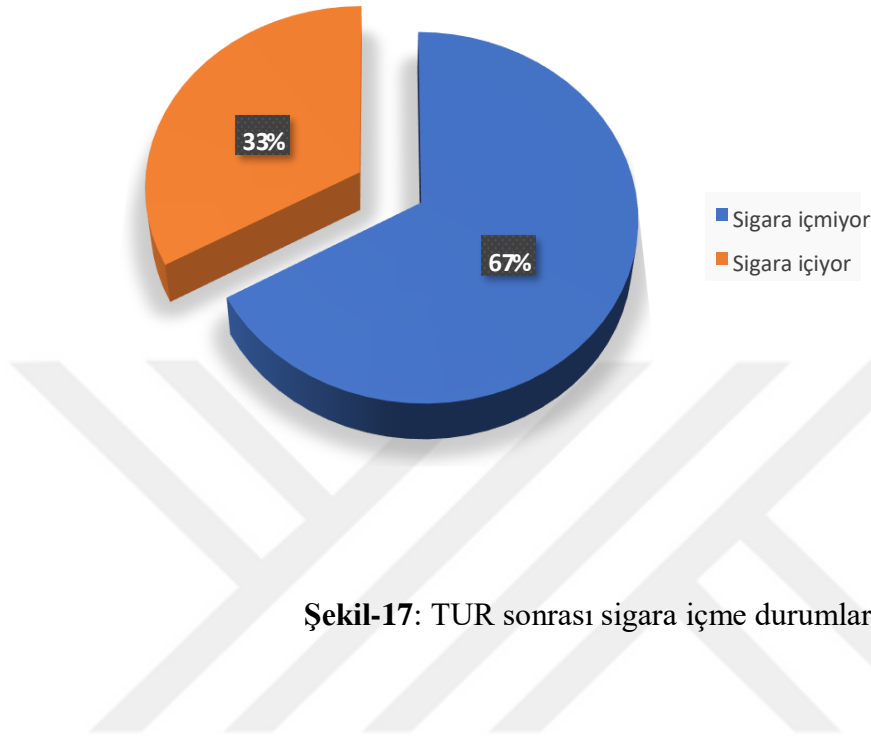
Şekil-15 : Mesane kanserinin cinsiyetlere göre dağılımı

Hastaların %76'sı (n=250) ilk TUR öncesinde sigara içmekteydi. Sigara içen hastaların ortalama olarak sigara kullanma düzeyi $42,3 \pm 23,3$ paket/yıl (range: 5-150) idi (Şekil-16).



Şekil-16 : TUR öncesi sigara içme durumu

Hastalara tanı konup TUR yapıldıktan sonra; sigara içen hasta sayısı 250'den 109'a düşmüştür. Toplamda 141 hasta sigarayı bırakmış olup, TUR sonrası sigara içenlerin tüm grup içindeki oranı %33,1 (n=109) olarak bulundu (Şekil-17).



Şekil-17: TUR sonrası sigara içme durumları

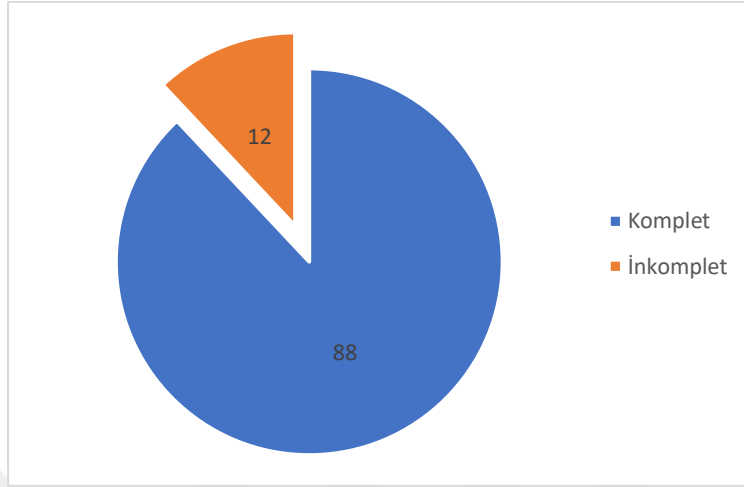
Hastaların %62'sinde (n=205) tümör boyutu >3 cm idi. Hastaların %62'si (n=204) Ta, %38'i (n=125) T1 idi. High grade (HG) hastaların %48,6'sında (160), low grade (LG) %51,4'ünde (n=169) saptandı. Carcinoma in situ (CIS) hastaların %12,5'inde (n=41) pozitif, %87,5'inde (n=288) negatif saptandı. Hastaların %64,1'inde (n=211) soliter tümör izlenirken %35,9'unda (n=118) multipl tümör odağı izlendi (Tablo-5).

Tablo-5 : Primer tümörün özellikleri

	N	%
Tümör Boyutu		
<3 cm	124	37,7
>3 cm	205	62,3
Tümörün Evresi		
T1	125	38
Ta	204	62
Tümörün Derecesi		
HG	160	48,6
LG	169	51,4
Carsinoma in situ		
CIS +	41	12,5
CIS -	288	87,5
Tümör sayısı		
Soliter	211	64,1
Multiple	118	35,9

T:Tümör, HG:High Grade, LG:Low Grade, CIS:Karsinoma in situ

Re-TUR uygulanan hastaların %48'inde (n=62) sistoskopik olarak tümör saptanırken %52'sinde (n=67) hastada sistoskopik olarak tümör saptanmamıştır. Bu hastaların yapılan RE-TUR un patolojik incelenmesinde 69 hastada patolojik rest tümör izlenmemiştir. 19 hastada Ta, 40 hastada T1, 1 hastada ise T2 tümör izlenmiştir. RE-TUR da tümör saptanan 60 hastanın 13'ü LG, 47'si ise HG olarak saptanmıştır. Hastaların %88'ine (n=292) ilk TUR'u komplet olarak sonuçlanmışken, %12 hastada (n=12) inkomplet TUR uygulanmıştır (Şekil-18).



Şekil-18: İlk TUR sonrasında komplet ve inkomplet oranı

Hastaların %35,9'unda (n=118) nüks, %17,4 ise (n=57) progresyon saptanmıştır. (Tablo-6). 211 hastanın takiplerinde nüks izlenmezken 118 hastada ise nüks izlenmiştir (Tablo-6). 272 hastada progresyon izlenmezken 57 hastada progresyon görülmüştür (Tablo-6). Progresyon izlenen 15 hastada T1 38 hastada T2 4 hastada ise T3 patoloji tespit edilmiştir. Progresyon gösteren hastaların 3 ünde CIS+ liğine bağlı progresyon olduğu belirlenmiştir. 55 hastada ise progresyon patolojisinde HG olduğu saptanmıştır. 1 hastada ise Tümör ve grade pozitifliği izlenmezken izole CIS+ liğine bağlı progresyon olduğu tespit edilmiştir.

Tablo-6: Nüks ve progresyon durumu

		N	%
Nüks	Yok	211	64,1
	Var	118	35,9
Progresyon	Yok	272	82,6
	Var	57	17,4

4.2 Karşılaştırmalı tablolar, ki kare ve regresyon analizleri

4.2.1 Nüks Olan ve Olmayan Gruplar

Nüks olan hastalarımızın ortalama yaş düzeyi 68 yıl (58-75) iken nüks olmayan grupta 65 yıl (55-73) olarak hesaplanmış olup yaşın nüks üzerine istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmemiştir ($p=0,076$). Nüks saptanan hastaların %8,5'i ($n=10$) kadın, %91,5'i ($n=108$) ise erkekti. Nüks olmayan grupta ise erkek oranı %85,3 ($n=180$) olup kadın oranı %14,7 ($n=31$) idi. Cinsiyetin nüks üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p=0,118$). Kronik hastalık öyküsü olan 87 hastada nüks gelişmiş iken (nüks saptanan hastaların %73,7'si), 136 hastada (nüks olmayan hastaların %64,5'i) nüks olmamıştır. Kronik hastalık öyküsü olmasının nüks üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi izlenmemiştir ($p=0,101$) (Tablo-7).

Çalışmamızda nüks saptanan hastaların %84,7'sinde (n=100) sigara kullanımı öyküsü bulunmakta iken, nüks saptanmayan hastaların %71,1'inde (n=150) sigara kullanımı öyküsü saptanmıştır. Sigara kullanma öyküsü varlığının nüks olup olmaması üzerine anlamlı bir etkisinin olduğu saptanmıştır (p=0,007) (Tablo-7). Nüks gelişen grupta ortalama sigaraya toplam maruziyet miktarı 40 paket/yıl (20-50) iken, nüks gelişmeyen grupta ise 30 paket/yıl (0-40)'dır. Hastalarımızın primer patolojisinde CIS olan hastaların 22'sinde nüks gelişmiş olup 23'ünde nüks saptanmamıştır. CIS olmasının nüks üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır (p=0,065). Günlük sigara kullanım miktarı ve sigara kullanımı süresinin ayrı ayrı olarak nüks üzerine etkisini incelediğimizde günlük paket kullanım miktarının nüks gelişmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0,001), kullanım süresinin(yıl) ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p=0,135) saptandı. İlk TUR sonrası sigaranın bırakılması ise nüks gelişmesi üzerine ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0,001) (Tablo-7).

Hastaların T evre durumuna göre nüks gelişme olasılığını incelediğimizde nüks saptanan hastaların %55,9'unda (n=66) primer patoloji T1, %44,1'inde (n=52) ise Ta olup, nüks gelişmeyen hastaların %29,4'ünde (n=62) T1, %70,6'sında (n=149) ise Ta olarak sonuçlanmıştır (Tablo-7). Primer T evresinin nüks üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır (p<0,001). Çalışmamızda nüks saptanan hastaların %59,3'ünde (n=70) primer patoloji'deki grade düzeyi HG iken, nüks saptanmayan hastaların %42,7'sinde (n=90) LG olarak raporlanmıştır (Tablo-7). Primer patolojideki grade'in HG olarak sonuçlanmasının nüks üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görülmektedir (p=0,004) (Tablo-7). Çalışmamızda nüks gelişen gruptaki hastaların %82,2'sinde (n=97), nüks gelişmeyen gruptaki hastaların ise %51,7'sinde (n=109) primer tümörün boyutu 3 cm'den büyüktür. Ayrıca nüks saptanan grupta %47,5 (n=56) hastada ilk TUR öncesi mesanede multiple tümör varlığı mevcut iken nüks saptanmayan grupta bu oran %29,4 (n=62)'dir (Tablo-7). Tümör boyutunun 3 cm'den büyük olmasının ayrıca da mesanede multiple tümör saptanmasının nüks gelişmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri bulunmuştur (p=0,001) (Tablo-7).

Re-TUR yapılan hastalarımızın 57'sinde (nüks olan grubun %48,3'ü) nüks gelişmiştir. 72 hastada ise (nüks olmayan grubun %34,1'inde) nüks gelişmemiştir. Re-TUR yapılmasının nüks üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p=0,013$) (Tablo-7).

Çalışmamızda nüks saptanan hastaların %44,9'unda ($n=53$) primer patolojisinde progresyon izlenmiş iken, nüks saptanmayan hastaların yalnızca %1,9'unda ($n=4$) progresyon olmuştur. Progresyon gelişmiş olmasının nüks üzerine belirgin bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görülmektedir ($p<0,001$) (Tablo-7).

Tablo-7 : Nüks durumunun risk faktörleri ile ilişkisi

	Nüks var (n=118)	Nüks yok (n=211)	P değeri
Yaş	68 (58-75)	65 (55-73)	0,076
Cinsiyet (n,%)			
Kadın	10 (8,5)	31 (14,7)	0,118
Erkek	108 (91,5)	180 (85,3)	
Sigara maruziyeti (paket/yıl)	40 (20-50)	30 (0-40)	0,001
Sigara kullanma öyküsü varlığı (n,%)	100 (84,7)	150 (71,1)	0,007
Sigara günlük paket kullanım miktarı	1 (1-2)	1 (0-1)	<0,001
Sigara kullanım süresi (yıl)	30 (15-40)	30 (0-40)	0,135
İlk TUR sonrası sigara bırakma	38 (32,2)	182 (86,3)	<0,001
Kronik Hast (n,%)	87 (73,7)	136 (64,5)	0,101
İlk TUR'da 3 cm'den büyük tümör olması (n,%)	97 (82,2)	109 (51,7)	<0,001
CIS varlığı (n,%)	22 (18,6)	23 (10,9)	0,065
HG varlığı (n,%)	70 (59,3)	90 (42,7)	0,004
T evresi durumu (n,%)			
T1	66 (55,9)	62 (29,4)	<0,001
Ta	52 (44,1)	149 (70,6)	
Progresyon (n,%)	53 (44,9)	4 (1,9)	<0,001
TUR'da multiple tümör varlığı olması (n,%)	56 (47,5)	62 (29,4)	0,001
Re-TUR yapılma (n,%)	57 (48,3)	72 (34,1)	0,013

T:Tümör, CIS:Karsinoma in situ, TUR:Transüretral Rezeksiyon, HG:High Grade

4.2.2 Progresyon Olan ve Olmayan Gruplar

Progresyon olan hastalarımızın ortalama yaş düzeyi 67 yıl (59-74,5) iken progresyon olmayan grupta 65 yıl (55-73) olarak hesaplanmış olup yaşın progresyon üzerine istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmiştir ($p=0,193$) (Tablo-8). Progresyon gelişen hastaların %8,8'i ($n=5$) kadın, %91,2'si ($n=52$) ise erkekti. Progresyon gelişmeyen grupta ise erkek oranı %86,8 ($n=236$) olup kadın oranı %13,2 ($n=36$) idi (Tablo-8). Cinsiyetin progresyon gelişmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p=0,392$) (Tablo-8). Kronik hastalık öyküsü olan 49 hastada perogresyon meydana gelmiş iken (progresyon gelişmeyen hastaların %86'sı), 174 hastada (progresyon olmayan hastaların %64'ü) progresyon olmamıştır.Kronik hastalık öyküsü olmasının progresyon üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi izlenmiştir ($p=0,002$) (Tablo-8).

Çalışmamızda progresyon saptanan hastaların %86'sında ($n=49$) sigara kullanımı öyküsü bulunmakta iken, progresyon saptanmayan hastaların %73,9'unda ($n=201$) sigara kullanımı öyküsü saptanmıştır (Tablo-8). Sigara kullanımı öyküsünün progresyon gelişmesi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır ($p=0,061$) (Tablo-8). Progresyon gelişen grupta ortalama sigaraya toplam maruziyet miktarı 40 paket/yıl (30-60) iken,progresyon gelişmeyen grupta ise 30 paket/yıl (0-45)'dir (Tablo-8). Günlük sigara kullanım miktarı ve sigara kullanımı süresinin ayrı ayrı olarak progresyon üzerine etkisini incelediğimizde günlük paket kullanım miktarının progresyon gelişmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,001$), kullanım süresinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0,068$) saptandı (Tablo-8). İlk TUR sonrası sigaranın bırakılması ise progresyon gelişimi üzerine ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo-8).

Çalışmamızda progresyon saptanan hastaların %73,7'sinde (n=47) primer patoloji'deki grade düzeyi HG iken, nüks saptanmayan hastaların %43,4'ünde (n=118) LG olarak raporlanmıştır (Tablo-8). Primer patolojideki grade'in HG olarak sonuçlanmasının nüks üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görülmektedir ($p<0,001$) (Tablo-8). Hastaların T evre durumuna göre progresyon olma olasılığını incelediğimizde progresyon saptanan hastaların %70,2'sinde (n=40) primer patoloji T1, %29,8'inde (n=17) ise Ta olup, progresyon gelişmeyen hastaların %32,4'ünde (n=88) T1, %67,6'sında (n=184) ise Ta olarak sonuçlanmıştır (Tablo-8). Primer T evresinin progresyon gelişmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo-8). Çalışmamızda progresyon gelişen gruptaki hastaların %82,5'inde (n=47), progresyon gelişmeyen gruptaki hastaların ise %58,5'inde (n=159) primer tümörün boyutu 3 cm'den büyüktür. Ayrıca progresyon gelişen grupta %42,1 (n=24) hastada ilk TUR öncesi mesanede multiple tümör varlığı mevcut iken progresyon olmayan grupta bu oran %34,6 (n=94)'dir. Tümör boyutunun 3 cm'den büyük olmasının progresyon üzerine anlamlı bir etkisi olduğu ($p=0,001$) saptanmasına rağmen mesanede multiple tümör saptanmasının progresyon gelişmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunamamıştır ($p=0,291$) (Tablo-8). Primer patolojisinde CIS olan hastaların 19'unda progresyon gelişmiş olup 26'sında progresyon saptanmamıştır. CIS olmasının progresyon üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo-8).

Çalışmamızda progresyon saptanan hastaların %93'ünde (n=53) nüks gelişmiş iken, progresyon saptanmayan hastaların %23,9'unda (n=65) nüks olmamıştır (Tablo-8). Nüks gelişmiş olmasının progresyon gelişmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görülmektedir ($p<0,001$) (Tablo-8).

Re-TUR yapılan hastalarımızın 33'ünde (progrese olan grubun %57,9'u) progresyon gelişmiştir. 96 hastada ise (progrese olmayan grubun %35,3'ü) nüks gelişmemiştir. Re-TUR yapılmasının progresyon üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmıştır ($p=0,002$) (Tablo-8).

Tablo-8: Progresyon durumunun risk faktörleri ile ilişkisi

	Progresyon var (n=57)	Progresyon yok (n=272)	P değeri
Yaş	67 (59-74,5)	65 (55-73)	0,193
Cinsiyet (n,%)			
Kadın	5 (8,8)	36 (13,2)	0,392
Erkek	52 (91,2)	236 (86,8)	
Sigara maruziyeti (paket/yıl)	40 (30-60)	30 (0-45)	0,001
Sigara kullanma öyküsü varlığı (n,%)	49 (86)	201 (73,9)	0,061
Sigara günlük paket kullanım miktarı	1 (1-2)	1 (0-1)	<0,001
Sigara kullanım süresi (yıl)	30 (22,5-40)	30 (0-40)	0,068
İlk TUR sonrası sigara bırakma	21 (36,8)	199 (73,2)	<0,001
Kronik Hast (n,%)	49 (86)	174 (64)	0,002
İlk TUR'da 3 cm'den büyük tümör olması (n,%)	47 (82,5)	159 (58,5)	0,001
CIS varlığı (n,%)	19 (33,3)	26 (9,6)	<0,001
HG varlığı (n,%)	42 (73,7)	118 (43,4)	<0,001
T evresi durumu (n,%)			
T1	40 (70,2)	88 (32,4)	<0,001
Ta	17 (29,8)	184 (67,6)	
Nüks (n,%)	53 (93)	65 (23,9)	<0,001
TUR'da multiple tümör varlığı olması (n,%)	24 (42,1)	94 (34,6)	0,291
Re-TUR yapılma (n,%)	33 (57,9)	96 (35,3)	0,002

T:Tümör, CIS:Karsinoma in situ, TUR:Transüretral Rezeksiyon, HG:High Grade

4.2.3 Multivariate Lojistik Regresyon Analizi

Nüks ve progresyonu etkileyen kümenin içerisinde sonuca en fazla katkısı olanı belirlemek için lojistik regresyon analizi uygulandı.

Nüks üzerine etkili faktörlerin incelenmesi için yaptığımız multivariet lojistik regresyon analizine göre nüks üzerinde daha önce bahsettiğimiz gibi TUR öncesi içilen sigaraya toplam maruziyet düzeyi (paket/yıl) (OR: 0,989 %95 Cl:0,972-1,007 p:0,222), HG tümör varlığı (OR: 2,360 %95 Cl : 0,786-7,089 p:0,126), tümör boyutunun 3 cm'den büyük olması (OR:0, 0,279 %95 Cl : 0,138-0,562 p<0,001) TUR öncesi saptanan mesane içerisindeki tümör sayısı (OR: 0,833 %95 Cl : 0,450-1,544 p: 0,563), içilen sigaranın günlük dozu (paket miktarı) (OR: 1,654 %95 Cl:0,813-3,367 p: 0,165), sigara kullanma öyküsünün olması (OR: 2,558 %95 Cl : 0,925-7,073 p:0,07), T1 tümör varlığı (OR: 0,282 %95 Cl: 0,094-0,841 p: 0,023) ve TUR sonrası sigaraya devam etmesi (OR: 0,279 %95 Cl:0,138-0,562 p:<0,001) nüks üzerine bağımsız prediktifler olarak tespit edilmiştir (Tablo-9).

Tablo-9: Nüks üzerine etkili faktörlerin multivariate lojistik regresyon ile incelenmesi

	OR	%95 (CI)	P değeri
Toplam sigara maruziyeti (paket/yıl)	0,989	0,972-1,007	0,222
Günlük Sigara Kullanım Dozu (paket miktarı)	1,654	0,813-3,367	0,165
Sigara kullanma öyküsü olması	2,558	0,925-7,073	0,07
Tümör boyutunun 3cm'den büyük olması	0,279	0,138-0,562	<0,001
HG varlığı	2,360	0,786-7,089	0,126
T1 varlığı	0,282	0,094-0,841	0,023
İlk Tur'daki tümör sayısı	0,833	0,450-1,544	0,563
TUR sonrası sigaraya devam etmesi	0,279	0,138-0,562	<0,001

TUR:Transüretal Rezeksiyon, HG:High Grade

Progresyon üzerine etkili faktörlerin incelenmesi için de yapılan multivariate lojistik regresyon analizinde TUR öncesi içilen sigaraya toplam maruziyet düzeyi (paket/yıl) (OR:1,008 %95 CI: 0,990-1,026 p: 0,389), TUR öncesi içilen sigaranın günlük dozu (paket miktarı) (OR: 1,045 %95 CI : 0,519-2,017 p: 0,901), HG tümör varlığı (OR: 1,505 %95 CI : 0,392-5,781 p: 0,552), tümör boyutunun 3 cm'den büyük olması (OR: 0,637 %95 CI : 0,281-1,445 p: 0,281), CIS varlığı (OR: 0,337 %95 CI : 0,150-0,761 p: 0,009) TUR sonrası sigaraya devam etmesi (OR: 0,340 %95 CI: 0,167-0,694 p:0,003) ve T1 tümör varlığı (OR: 0,273 %95 CI: 0,075-0,997 p:0,049) progresyon üzerine bağımsız prediktifler olarak tespit edilmiştir (Tablo-10).

Tablo-10: Progresyon üzerine etkili faktörlerin multivariate lojistik regresyon ile incelenmesi

	OR	%95 (CI)	P değeri
Toplam sigara maruziyeti (paket/yıl)	1,008	0,990-1,026	0,389
Günlük Sigara Kullanım Dozu (paket miktarı)	1,045	0,519-2,017	0,901
TUR sonrası sigaraya devam edilmesi	0,340	0,167-0,694	0,003
Tümör boyutunun 3cm'den büyük olması	0,637	0,281-1,445	0,281
HG varlığı	1,505	0,392-5,781	0,552
T1 varlığı	0,273	0,075-0,997	0,049
CIS varlığı	0,337	0,150-0,761	0,009

CIS:Karsinoma in situ, TUR:Transüretral Rezeksiyon, HG:High Grade

5. TARTIŞMA

Sigaranın çeşitli kalp ve akciğer hastalıklarının gelişimindeki nedensel rolünün yanı sıra KIOMK'de nüks ve progresyon riskini arttırdığı da doğrulanmıştır. Sigara içimi ile hastalığın prognozu arasındaki ilişki iyi bilindiğinden, mesane tümörü artık önlenebilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir (119). Sigarayla ilişkili ÜK'un doğal seyrini sigara kullanımı dışı gelişen ÜK ile karşılaştıran birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, şaşırtıcı bir şekilde, sigarayla ilişkili mesane kanseri olan hastalarda sigaraya devam etmenin etkisine değinen çok az araştırma vardır (120). Mitra ve arkadaşları sigara içme süresinin ve günlük içilen sigara miktarının sırasıyla COX-2 değişiklikleri ve Bax ekspresyonu ile ilişkili olduğunu ve bunun da daha kötü bir prognozla sonuçlandığını gösterdiler. Önceki raporlar, KIOMK gelişme riskinin daha önce hiç sigara içmemiş hastalarda en düşük olarak kaydedildiğini gösterse de, tanı anında sigarayı bırakmak da hastalığın önlenmesinde önemli bir adımdır (121,122).

Furberg ve ark yapmış olduğu çalışmada sigara içen hastaların %22'sinin mesane kanseri teşhisi konulduktan sonra sigara içmeye devam ettiği raporlanmıştır (123). Ayrıca Bassett ve ark 2012 yılındaki çalışmasında, ürotelyal karsinom tanısı konulduğu anda aktif olarak sigara içen hastaların neredeyse yarısı sigarayı bırakmamıştır (124). Serretta ve ark 2020 yılındaki prospektif çalışmasında 194 hastanın 67'si (%34,5) tanı konulduktan sonra sigarayı bırakırken, 127'si (%65,5) ise sigara içmeye devam etmekteydi (125). Bizim bu çalışmamızda da bahsedilen çalışmadaki oransal verilere uygun olarak sigara içen 250 hastanın 141'i (%56) sigarayı bırakmıştır. Nieder ve arkadaşları tarafından gösterildiği gibi, hastalarda sigara ve mesane kanseri arasındaki ilişkinin farkındalığı düşüktür (126). Sigarayı bırakma oranının bu denli agresif seyir gösteren bir hastalığa sahip insanlarda düşük olmasının nedeni olarak nikotinin son derece bağımlılık yapıcı etkisinin yanı sıra, hastanın sigara içmenin mesane kanseri gelişimindeki nedensel rolüne ilişkin sınırlı farkındalığı bu bulguya katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Mesane kanseri, ağırlıklı olarak yaşlı bireylerin hastalığıdır ve ABD'de teşhislerin %80'i 65 yaşın üzerindedir. ABD'de mesane kanseri tanısı için ortalama yaş 73'tür. Bu,

ortalama kanser teşhisi yaşından (65-70 yaş) daha yüksektir. Son derece nadir olmasına rağmen, mesane kanseri genellikle düşük dereceli, invaziv olmayan karakterde çocuklarda ve genç erişkinlerde de görülebilir (127). Allard ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya toplam 368 hasta dahil edilmiş olup ortalama yaş 65 olarak kaydedilmiştir (128). Cheng ve arkadaşları tarafından 1999 yılında düşük sayıda hasta ile bir çalışma yapılmıştır. Cheng ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmaya 83 hasta dahil edilmiş olup ortalama yaş 72 olarak kaydedilmiştir (129). Flesher ve arkadaşları tarafından 286 hastadan oluşan bir çalışma yapmıştır. Flesher ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama yaşı 61,2 yıl saptandı (120). Başka bir çalışmada 265 kişi dahil edilmiş olup ortalama yaş 67 saptanmıştır (130). Rink ve arkadaşları 2013 yılında oldukça geniş çaplı bir çalışma yayınlamışlardır. Amerika’da çalışmalarını yürüten Rink ve arkadaşlarının 20 yıllık sonuçlarını paylaştığı 2043 hastalık çalışmalarındaki ortalama yaş 67 olarak bulunmuştur (131). Pakistan’ın Lahore bölgesinde çalışmalarını yürüten Kashif Khan ve arkadaşları 2008-2012 yılları arasında opere ettikleri hastalarının verilerini derleyip 2014 yılında yayınlamışlardır. İlgili çalışmaya toplam 64 hasta dahil edilmiş olup ortalama yaş 59,9 bulunmuştur (132). Öte yandan Segal ve arkadaşları ise 278 hastadan oluşan bir çalışma yapmıştır. Segal ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama yaş diğer çalışmalardan nispeten daha farklı bulunmuş olup 72,8 olarak kaydedilmiştir (133). Hollanda’dan Grotenhuis ve arkadaşları 963 hastanın verilerini geriye dönük taramış ve ortalama yaşı 64 olarak saptamışlardır (134). Serreta ve arkadaşları tarafından bir yıl süresince yapılan çalışmada 395 hastanın verileri geriye dönük analiz edilmiştir. İlgili çalışmada ortalama yaş 68 olarak kaydedilmiştir (135). Başka bir çalışmada ortalama tanı yaşı 68.3 olarak not edilmiştir (136). Bu çalışmamızda tanı anında ortalama yaş $64,4 \pm 12,8$ yıl (range: 21-92) bulunmuştur. Diğer çalışmalarda da görüldüğü üzere ortalama tanı yaşı 59,9-72,8 arasında dağılmaktadır. Çalışmamızın hasta popülasyonu 21 yaşından 92 yaşına uzanan geniş bir yelpazeye sahiptir. Her ne kadar ortalama yaş 64 olarak bulunsada pik insidans analizi yapıldığında çalışmamızda en yüksek insidansa sahip yaşlar 72-73 olduğu görülmektedir. Ortalama tanı yaşı açısından bakıldığında çalışmamızın literatür ile uygunluk gösterdiğini görmekteyiz.

Mesane kanserinin görülme sıklığının ve erkek:kadın (E:K) oranlarının ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tüm dünyada mesane kanseri tanısı alanlarda ortalama E:K oranı 4.1'dir. Daha gelişmiş ülkelerde bu oran 4,6 kaydedilirken az gelişmiş ülkelerde oran 3,5 olarak bulunmuştur. Doğu Afrika'da E:K oranı 1.7, Sahra altı Afrika'sında 1.9, Orta Afrika'da 1.7, Kuzey Afrika'da 4.7, Güney Afrika'da 3.9, Batı Afrika'da 1.6, Orta Amerika'da 1.9, Güney Amerika'da 3.3, Kuzey Amerika'da 3.8, Asya genelinde 3.9, Batı Asya'da 6.1, Avrupa genelinde 5.1, Orta ve Doğu Avrupa'da 5.6, Kuzey Avrupa'da 3.4, Güney Avrupa'da 5.7, Batı Avrupa'da 4.6, Avustralya/Yeni Zelanda'da 3.9, Polinezya'da 7.2, ülkemizde ise bu oran 6.2 bulunmuştur (6,7,82,127,137–149). Bizim çalışmamızda hastaların %88'i (n=288) erkek, %12'si (n=41) kadın idi. E:K oranı:7/1 bulundu. Daha önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında elde ettiğimiz oran, Polinezya insidansına yakın olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları, ülkemizde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü verilerine göre daha yüksek E:K oranına sahip olduğu görülmektedir. Çalışmamızın kısıtlı sayıda hasta ile yapılmış olması ve çalışmamızın yapıldığı popülasyonda kanserojen maddelere maruz kalınan mesleklerde çalışanların büyük bir kesiminin erkek olması ile bu meslekte çalışanların ülkemizin birçok yerinden göç alan erkeklerden oluşması insidansın diğer popülasyonlardan farklı çıkmasına neden olmuş olabilir. Daha önce bahsedildiği gibi, erkeklerde görülen daha yüksek oranda tütüne maruziyetin, mesane kanseri riskinin yüksek olmasına önemli bir katkı sağladığı düşünülmektedir. Erkekler ayrıca kanserojenlere maruz kalabilecekleri boya, metal, petrol ürünleri ve kauçuk üretimi ile ilgili mesleklerde geleneksel olarak daha fazla istihdam edilmektedir. Diyet faktörleri de rol oynayabilir; örneğin, erkeklerin işlenmiş etleri daha fazla tüketme eğilimi olabilir ve bu, birkaç çalışmada daha yüksek mesane kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir (148).

Chen ve arkadaşları sigara içmeye devam eden mesane kanseri hastalarının, sigarayı bırakan hastalara kıyasla hastalığın nüks etme riskinin 2,2 kat arttığını gösterdiler (130). Garcia Mediero ve arkadaşları nükste istatistiksel bir fark bulmadı ancak sigara içenlerde daha fazla progresyon buldu ($p = 0.03$) (150). Serretta ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, içilen sigara sayısı ve sigarayı bırakmadan bağımsız olarak, uzun süre sigara içenlerde nükslerin daha sık olduğu görülmüştür (151). Aveyard ve arkadaşları

15 çalışmayı gözden geçirdiler, sigarayı bırakmış ve halen sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla genel olarak daha yüksek nüks riski buldular, ancak bu fark sadece üç çalışmada anlamlıydı (9). Van Osch ve ark. 2016 yılında yaptığı kapsamlı metaanalizinde sigarayı bıraktıktan sonra geçen sürenin artmasının mesane kanserine yakalanma riskini azalttığını, ancak daha önce sigara içenlerin sigarayı bıraktıktan 20 yıl sonra bile %50 daha fazla risk taşıdığını gösterdiler (152). Ayrıca, Shiels ve ark. sigara içmeye devam etmenin mesanede (HR=3.67; %95 CI, 2.25 - 5.99) ve böbrekte (HR=5.33; %95 CI, 2.55 - 11.1) ikinci bir malign lezyon gelişimine bile yol açabileceğini göstermiştir (153). Daha önce yayınlanan makalelere paralel olarak, sonuçlarımızda nüks oranları ile sigarayı bırakma arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlılık saptandı ($p<0,001$).

Cheng ve ark. sigara içenlerde ve sigara içip bırakmış olanlarda hastalığın nüks riskinin arttığını (HR: 2.2 ve HR 2.2, eşit oranda), buna karşılık tanıdan 1 yıldan fazla önce sigarayı bırakan hastalarda nüks ihtimalinin artmadığını saptamışlardır (129). Buna göre, primer KIOMK olan hastalardan oluşan geniş bir kohortta (n=2043), en az 10 yıldır sigarayı bırakmış olmak, sigara içenlere kıyasla daha üstün sonuçlarla (nüks ve progresyon açısından) anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde, nüks saptanan KIOMK'li hastalarda, sigarayı 10 yıldan daha kısa bir süre önce bırakmış olanlar, sigarayı 10 yıldan daha uzun bir süre önce bırakmış olanlara göre daha sık hastalık nüksü yaşamışlardır (119). Daha önce bahsedilen her iki çalışmanın da kümülatif sigara içme maruziyetinin etkilerine göre ayarlandığını not etmek önemlidir. Öte yandan, Fleshner ve ark. tanıdan 1 yıl önce ile 3 ay sonra sigarayı bırakan hastalar ile tanıdan 10 yıl ve 1 yıl önce sigarayı bırakan hastalar karşılaştırıldığında, hastalık nüksünde genel bir fark olmadığını bulmuşlardır. Bununla birlikte, sigara içmeye devam edenlerde tümörün daha hızlı nüks etme eğiliminde olduğu saptanmıştır (120). Özetle, aksi yönde bulgular olsa da çalışmaların yarısından fazlası sigarayı bırakma ile tanı arasında geçen sürenin daha iyi prognozla ilişkili olduğunu bulmuştur. Teşhisten 10 yıldan daha uzun bir süre önce sigarayı bırakma, hastalığın tekrarlama ve ilerleme riskinde azalma ile ilişkili görünmektedir. Bu nedenle tanı anında sigarayı bırakmanın hastalığın seyrini değiştirebileceği makul görünmektedir. Tümörün boyutu ve sayısı da nüks ve progresyonda önemli diğer parametreler olarak rapor edilmiştir.

Cumberwatch ve arkadaşlarının yapmış olduğu 83 çalışmanın bir metaanalizinde tütün kullanımı ve mesane kanseri arasındaki ilişki için en güçlü destek, sigara içenlere karşı hiç sigara içmeyenler için göreceli riskin 3,47 kat, sigarayı bırakanlara karşı ise 2,04 kat olduğu saptanmıştır (68). Eski sigara içicileri için saptanan bu daha düşük oran, sigarayı bırakmanın mesane kanseri gelişme riskini azaltabileceğini düşündürmektedir (154). Sigara içme süresi ve yoğunluğunun artmış mesane kanseri riski ile pozitif korelasyon gösterdiğine dair güçlü kanıtlar vardır (155). Yinde Dalsu ve ark. yapmış olduğu bir vaka kontrol çalışmasında düzenli olarak sigara içenler hiç içmeyenlere göre daha yüksek mesane kanseri riskine sahipti (OR = 3,0, %95 CI :2,4 - 3,6) . Bu çalışmada ayrıca sigara içme süresi, yoğunluğu ve paket yılı için mesane kanseri riskinde istatistiksel olarak anlamlı doz-yanıt ilişkileri gözlemlenmiştir (P < 0,001) (156). Ayrıca, hastaların sigaraya maruz kalma açısından (maruziyet = paket/yıl) denk olanlar içinde ; daha uzun süre daha düşük yoğunlukta sigara içmenin, daha kısa süre daha yüksek yoğunlukta sigara içmekten daha zararlı olduğunu göstermektedir (156). Bu gözlem, üç mesane kanseri çalışması dahil olmak üzere sigarayla ilişkili birkaç kanser için daha önce bildirilen modellerle tutarlıdır (157–159). Çalışmamızda ise sigaraya toplam maruziyet açısından denk olanlar içinde daha kısa süre daha yoğun sigara içmenin (günlük paket miktarı), daha uzun süre daha düşük yoğunlukta sigara içmeye (yıl) kıyasla nüks ve progresyonda daha anlamlı olduğu saptatik (her iki parametre için p<0,001).

2014 ve 2020 yılları arasında KIOMK tanısı alan 723 hastayla ilgili yakın tarihli bir çalışma, sigara içmeye devam edenler ile eski içiciler arasında nüks riski ile ilgili bir ilişki bulamamıştır (160). Ek olarak, düşük hasta sayısı ile yapılan birkaç çalışma, KIOMK tanısından sonra sigarayı bırakma ile nüks gelişme ilişkisini incelemiş, birkaç çalışmada bulgular pozitif (120,130), birkaç çalışmada ise bulgular negatif olarak sonuçlanmıştır (125,161). 2015'ten 2018'e kadar KIOMK teşhisi konan 354 hastayla ilgili 2022 yılında Furberg ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, histopatolojik olarak doğrulanmış tanı sonrası sigara içmenin nüks riski ile hiçbir ilişkisi olmadığını bildirdi. Ayrıca bu çalışmada sigarayı bırakmanın mesane kanserinin progresyonu üzerindeki etkisi bakılmamıştır (123). Fleshner ve ark. erkeklerin ve sigara içmeye devam etmenin, nüks gelişme süresinde azalma (OR: 1.40; %95 CI :1.03-1.91), nüks ihtimalinde artma ve

sağkalımda azalma ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (120). Marilyn L. Kwan ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise tanı sonrası sigara içimi araştırılmamış olsa da, tanı anında sigara içiyor olmanın nüks ve progresyon riski ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca KIOMK tanısı sırasında eski veya halen sigara içen biri olmak ile daha kötü prognoz arasında bir ilişki olmamasına rağmen, diğer çalışmalardan elde edilen bulgularla tutarlı olarak, sigara kullanımı öyküsünün paket-yılı olarak fazla olmasının daha yüksek nüks riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (162). Literatür bilgisi ile uyumlu olarak çalışmamızda sigara kullanma öyküsünün olmasının nüks üzerine anlamlı etkisi bulunmuştur (p=0.007). Ancak nüks üzerine etkili faktörler ele alınarak yapılan multivariete lojistik incelemede bağımsız bir prediktif faktör olarak sigara kullanma öyküsünün anlamlı olmadığını saptamış bulunmaktayız (OR:2,558 %95 CI:0,925-7,073 p=0.07).

KIOMK'de progresyon, KIOMK'de nüksten çok daha az sıklıkta görülmektedir. Bununla birlikte, 5 yıllık olasılıklar, risk gruplarına bağlı olarak <math><1\%</math> ile %45 arasında değişir. Progresyon tahmini için en önemli değişkenler, nüksün daha güçlü belirleyicileri olan tümör boyutu ve sayısının aksine CIS, grade ve evre T1'dir. Bas W.G.van Rhijn ve ark. 2009 yılında yapmış olduğu sistematik derlemede tümör sayısı, tümör boyutu ve önceki nüks oranı, nüks gelişmesi için; grade, stage ve CIS ise progresyon için en önemli değişkenler olduğu belirtilmiştir (163). Aynı şekilde Richard J. Sylvester ve ark. nüks için en önemli prognostik faktörlerin, tümör sayısı, boyutu ve önceki nüks oranı olduğunu; progresyon içinse en önemli prognostik faktörlerin hastalığın biyolojik saldırganlığını temsil eden faktörler olan T kategorisi, grade ve CIS varlığı olduğunu çalışmasında bahsetmiştir (164). Bu çalışmada altı klinik ve patolojik faktöre dayanan basit bir puanlama sistemi türetilmiştir: tümör sayısı, tümör boyutu, önceki nüks oranı, T kategorisi, karsinoma in situ ve tümörün derecesi. Bir yıl içerisinde gelişen nüks ve progresyon olasılıkları sırasıyla %15 ila %61 ve %1'den az ila %17 arasında değişmekteydi. Beş yılda, nüks ve progresyon olasılıkları %31 ile %78 arasında ve %1'den az ile %45 arasında değiştiği hesaplandı. Avrupa Üroloji Derneği (AVÜD) daha sonra bu sistemi kılavuzlarında benimsedi ve bu skorlara göre hastaları düşük, orta ve yüksek riskli olarak tanımladı (164). Çalışmamızda yapmış olduğumuz nüks ve progresyon üzerine

etkili faktörlerin multivariete analizinde nüks üzerindeki etkili faktörlerden T1 tümör varlığının nüks ihtimalini yaklaşık 0,3 kat, tümör boyutunun 3 cm'den fazla olmasının da yaklaşık olarak 0,3 kat arttırdığı ve TUR sonrası sigaraya devam edilmesinin ise nüks ihtimalini anlamlı düzeyde arttırdığı saptanmıştır (OR: 0,070 %95 Cl: 0,138-0,562 $p<0,001$). Progresyon üzerine etkili faktörlerden ise CIS varlığının progresyon ihtimalini yaklaşık olarak 0,3 kat, T1 varlığının da yine 0,3 kat olarak arttırdığı saptanmış olup TUR sonrası sigara içimine devam etmenin de progresyon riskini anlamlı derecede arttırdığı saptanmıştır (OR: 0,340 %95 Cl: 0,167-0,694 $p<0,003$).

Bir meta-analize dahil edilen çalışmaların yarısı, sigara içme durumunun hastalığın progresyonu ile ilişkisini araştırırken, sigara içme durumunun etkisini araştıran yedi çalışma ve kümülatif maruziyetin etkisini araştıran sadece iki çalışma bulunmuştur. Özetle, sigaranın hastalık progresyonu üzerindeki etkisine dair kanıtlar daha az çalışılmıştır (122). Bizim çalışmamızda ise hastaların %17,4'ünde ($n=57$) progresyon saptanmıştır. Çalışmamızda ise tanı anında sigara içme öyküsü olmasının progresyon üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p=0,06$). Güncel literatürde bahsedilen progresyon üzerine etkisi en anlamlı olan faktörler olan tümörde CIS pozitifliği, tümörün grade'i ve tümörde T1 varlığını ele aldığımızda çalışmamızda da CIS ve T1 tümör varlığı literatür ile uyumlu olarak sonuçlanmış olup tümörün HG olmasının ise multivariete lojistik analizde anlamlı bir etkisinin olmadığı (OR:1,505 %95 Cl:0,392-5,781 $p:0,552$) saptanmıştır. Nüks grubunda ise yine yukarıda bahsedilen literatürdeki derlemelerde nüks ihtimali üzerine etkili faktörler olan tümör sayısı ve tümör boyutu açısından karşılaştırdığımızda çalışmamızda nüks üzerine etkili faktörlerden tümör boyutunun 3 cm'den büyük olması (OR:0,279 %95 Cl:0,138-0,562 $p:<0,001$) literatür ile benzer sonuçlanmıştır. Çalışmamızda tümör sayısının nüks üzerine etkisi anlamlı bir faktör olmasına rağmen ($p<0,001$) multivariete lojistik analizde anlamlı bulunmamıştır (OR: 0,833 %95 Cl: 0,450-1,544 $p: 0,563$). Bu faktörlere ek olarak TUR sonrası sigara içimine devam edilmesinin hem nüks grubunda yapılan multivariete lojistik analizde (OR: 0,070 %95 Cl: 0,138-0,562 $p:<0,001$) hem de progresyon grubunda (OR:0,340 %95 Cl:0,167-0,694 $p:0,003$) en anlamlı parametre olması ise göze çarpmaktadır. Bu da diğer kanser çalışmalarını destekler niteliktedir. Sigara içme ve nüksler arasındaki ilişki diğer

kanserlerde de (örneğin prostat kanseri) bulunur. Joshu ve arkadaşları, sigarayı bırakan ve içmeyenlere kıyasla halen sigara içenlerde prostatektomi sonrası nükslerin daha fazla olduğunu bulmuşlardır (165). Sigara kullanımına devam edilmesi ya hastalığın nüks edeceğini ya da progresyon göstereceğini ispatlamaktadır.



6.SONUÇLAR

Sigaraya maruz kalmanın genel sağlık üzerindeki bilinen zararlı etkilerine rağmen, mesane kanseri tanısı anında sigara içen hastaların %50'sinden fazlasının sigara kullanmaya devam etmesi nedeniyle önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir (120). Bu retrospektif çalışmada, nüks ve progresyonu öngörmede bilinen prognostik faktörlerin (nüks öyküsü, tümör sayısı ve tümör derecesi) önemi doğrulandı. Nüks veya progresyonu öngörmeyi sağlayan bir başka faktör de sigara içme durumudur: Eski sigara içenler ve halen sigara içenler, sigara içmeyenlere göre önemli ölçüde daha yüksek nüks ve progresyon oranlarına sahipti.

Sonuç olarak, sigara içmek önemli bir klinik problem olmaya devam etmekte; çünkü hastaların klinik prognozunu önemli ölçüde etkiliyor ve tanı anında sigara içen hastaların %50'ye varan oranı sigara kullanmaya devam ediyor (120). Nieder ve arkadaşları tarafından gösterildiği gibi, hastalarda sigara ve mesane kanseri arasındaki ilişkinin farkındalığı düşüktür (126). Hekimler de desteğin sigarayı bırakmadaki etkisini hafife almakta (166). Bu nedenle, KIOMK'nin ilk tanısından sonra sigaranın bırakılmasına daha fazla dikkat edilmelidir. Ürologlar, hastaların sigara içme riskleri hakkındaki bilgisini etkilemede ve sigarayı bırakmayı teşvik etmede hayati bir role sahiptir (167). Verilerimiz sigara içmeye devam eden yüzeysel mesane kanseri olan hastalarda, hastalıkla ilgili sonuçların çok daha kötü olduğunu göstermektedir. Çalışma sonuçlarımızın klinik bir anlamı, eskiden sigara içen hastaları daha agresif bir şekilde tedavi etmek ve onları daha da yakın takip programları altına almak olabilir. Gelecekteki çalışmalarda, sigara içme durumunun, özellikle de paket-yıl sayısının ayrı ayrı ele alınarak değerlendirilerek hastalığın nüks ve progresyonuna katkı sağlayan bir faktör olarak eklenmesi de önemlidir. Ayrıca sigara içme durumu, pasif içicilik ve diğer nedensel faktörler ile ilgili sorular da dahil olmak üzere uygun şekilde değerlendirilmeli ve hasta takibi sırasında dikkat edilmelidir. Bu şekilde, ilk TUR'dan sonra sigarayı bırakmanın etkisi gelecekteki çalışmalarda çok daha net olarak araştırılabilir. Ayrıca bu konu hakkında yapılacak olan moleküler araştırmalar, sigara kullanımı ile çevresel-genetik etkileşimleri daha iyi aydınlatılabilir.

KIOMK, değişen onkolojik sonuçları olan sık ve heterojen bir hastalıktır. Ayrıca, büyük onkolojik ameliyatlarda halen sigara içiyor olmak, sigara içmeyenlere kıyasla genel, pulmoner, yara ve septik komplikasyon oranlarının daha yüksek olmasına neden olmuştur. Daha önce sigara içenlerde risk devam etse de, cerrahi komplikasyon yaşanma olasılığı da halen sigara içenlere göre önemli ölçüde daha düşüktü (168). Bu gözlemler göz önüne alındığında, kanser teşhisinden önce mesane ürotelyumuna yıllarca kronik ve kümülatif sigara maruziyetinin mikroçevreyi tümör gelişimine duyarlı hale getirmeye devam edebileceğini varsayıyoruz. Tekrarlayan cerrahi operasyonlar geçirme olasılığının yüksek olduğu göz önüne alındığında, sigaranın bırakılması da genel hasta sağlığı açısından son derece önemlidir. Bu sürekli duyarlılık, hastalık süreci boyunca tanı öncesinden tanı sonrasına kadar devam edebilir, bu da nüks ve progresyon riskinin artmasına neden olabilmektedir. Sonuç olarak, sigarayı bırakma, KIOMT tanısı almış hastalarda hem hastalığın tekrarlama hem de progresyon riskini azaltıyor gibi görünmektedir. Sigarayı bırakma ve tanı arasında geçen sürenin uzunluğu hastalığın seyri açısından daha iyi bir sonuç ile ilişkilidir. Bununla birlikte, bu bulguların, özellikle prospektif kohort çalışmalarında tekrarlanması gerekmektedir. Bu çalışmanın sınırlılıklarından biri de sadece sigara içme durumunun ölçülmesiydi. Pasif içicilik ve diğer nedensel faktörlerle maruz kalma ile ilgili veriler eksikti. Ayrıca çalışmamızda düşük ve orta derecede riskli yüzeysel mesane kanseri tanısı almış hastaların baskın olmasından kaynaklı olabilecek; yüksek riskli hastalarda saptanan ek mutasyonlar ve karsinojenlere maruziyet gibi etkenlerin olmamasından dolayı sigaranın nükse ve progresyona bu denli istatistikî olarak anlamlı sonuçlandığını varsayabiliriz. Ek olarak hastaların bildirdiği sigara içme durumunun zaman içinde sabit olduğu varsayımına bağlı olarak çalışma planlandı. Sigarayı bırakmış bazı kişilerin sigaraya tekrar başlanması ve tekrar bırakmış olması muhtemeldir. Pasif olarak sigara dumanına maruz kalmış olmak çalışmada ele alınmadı. Bu durum da bazı yanlılıklara neden olmuş olabilir. Daha kesin ve net sonuçlar için homojenize bir hasta popülasyonuna ihtiyaç vardır. Sonuçlarımız, sigarayla ilişkili olan kasa invaze olmayan mesane kanseri hastalarının sigara maruziyetinin doğru bir şekilde sınıflandırılması, klinisyenlerin sigarayı bırakma tavsiyesinde bulunması ve araştırmacıların teşhis sonrası sigaraya bağlı maruziyet ile kasa

invaze olmayan mesane kanseri nüks riski arasındaki ilişkiyi tahmin etmelerine yardımcı olması açısından önemlidir. Bulduğumuz bu istatistiki sonuçlar neticesinde sigara içme durumunun, tütün kullanımı taramasının ve sigarayı bırakma danışmanlığının da literatürde bahsedilen puanlama sistemlerine ve kılavuzlarına yeni bir parametre olarak ilerde dahil edilecek olmasını ümit etmekteyiz.



7.KAYNAKLAR

1. Dobruch J, Oszczudłowski M. Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions. *Medicina (B Aires)*. 2021 Jul 24;57(8):749.
2. İstatistikler - Türk kanser araştırma ve savaş kurumu derneği [Internet]: <http://www.turkkanser.org.tr/sayfa/istatistikler>.
3. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. 2014 [kaynak 06 Mayıs 2015]; Tarihinde adresinden erişildi: <http://kanser.gov.tr/Dosya/kayitcilik/2009kanseraaporu.pdf>.
4. Martinez Rodriguez RH, Buisan Rueda O, Ibarz L. Bladder cancer: Present and future. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017 Nov 22 [cited 2023 Jan 12];149(10):449–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736063/>
5. Lenis AT, Lec PM, Chamie K. Bladder Cancer: A Review. *JAMA* [Internet]. 2020 Nov 17 [cited 2023 Jan 12];324(19):1980–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33201207/>
6. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005 Dec;66(6):4–34.
7. Wang G, McKenney JK. Urinary Bladder Pathology: World Health Organization Classification and American Joint Committee on Cancer Staging Update. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Jan 12];143(5):571–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30044124/>
8. Zeegers MPA, Tan FES, Dorant E, van den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk. *Cancer*. 2000 Aug 1;89(3):630–9.
9. Aveyard P, Adab P, Cheng KK, Wallace DMA, Hey K, Murphy MFG. Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review. *BJU Int*. 2002 Jul 19;90(3):228–39.

10. Lammers RJM, Witjes WPJ, Hendricksen K, Caris CTM, Janzing-Pastors MHC, Witjes JA. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2023 Jan 12];60(4):713–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21794974/>
11. Arlen AM, Smith EA. Disorders of the Bladder and Cloacal Anomaly. *Clin Perinatol*. 2014 Sep;41(3):695–707.
12. Smith-Anttila CJA, Morrison V, Keast JR. Spatiotemporal mapping of sensory and motor innervation of the embryonic and postnatal mouse urinary bladder. *Dev Biol*. 2021 Aug;476:18–32.
13. Paraskevopoulou V, Bonis V, Dionellis VS, Paschalidis N, Melissa P, Chavdoula E, et al. Notch controls urothelial integrity in the mouse bladder. *JCI Insight* [Internet]. 2020 Feb 13 [cited 2023 Jan 12];5(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32051338/>
14. Favorito LA, Pazos HM, Costa SF, Costa WS, Sampaio FJ. Morphology of the fetal bladder during the second trimester: Comparing genders. *J Pediatr Urol*. 2014 Dec;10(6):1014–9.
15. Zderic SA, Chacko S. Alterations in the contractile phenotype of the bladder: lessons for understanding physiological and pathological remodelling of smooth muscle. *J Cell Mol Med*. 2012 Feb;16(2):203–17.
16. DeSouza KR, Saha M, Carpenter AR, Scott M, McHugh KM. Analysis of the Sonic Hedgehog signaling pathway in normal and abnormal bladder development. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2023 Jan 12];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23308271/>
17. Rasouly HM, Lu W. Lower urinary tract development and disease. *WIREs Systems Biology and Medicine*. 2013 May 13;5(3):307–42.
18. Sellers D, Chess-Williams R, Michel MC. Modulation of lower urinary tract smooth muscle contraction and relaxation by the urothelium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2018 Jul 28;391(7):675–94.

19. Bolla SR, Odeluga N, Jetty R. Histology, Bladder. StatPearls [Internet]. 2022 Feb 17 [cited 2023 Jan 12]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540963/>
20. Chai TC, Russo A, Yu S, Lu M. Mucosal signaling in the bladder. *Autonomic Neuroscience*. 2016 Oct;200:49–56.
21. Pokrywczyńska M, Jundzill A, Rasmus M, Adamowicz J, Balcerczyk D, Buhl M, et al. Understanding the role of mesenchymal stem cells in urinary bladder regeneration—a preclinical study on a porcine model. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Dec 28;9(1):328.
22. Fitzpatrick C, Elkins T, Delancey J. The Surgical Anatomy of Needle Bladder Neck Suspension. *Obstetrics & Gynecology*. 1996 Jan;87(1):44–9.
23. Ravery V, Chopin DK, Abbou CC. Surgical anatomy of the lymphatic drainage of the bladder. *Ann Urol (Paris)*. 1993;27(1):9–11.
24. Lametschwandtner A, Minnich B. Microvascular anatomy of the urinary bladder in the adult African clawed toad, *Xenopus laevis* : A scanning electron microscope study of vascular casts. *J Morphol*. 2021 Mar 25;282(3):368–77.
25. Lewis SA. A reinvestigation of the function of the mammalian urinary bladder. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1977 Mar 1;232(3):F187–95.
26. Sharma AK. An examination of regenerative medicine-based strategies for the urinary bladder. *Regenerative Med*. 2011 Sep;6(5):583–98.
27. Sun W, Wilhelmina Aalders T, Oosterwijk E. Identification of potential bladder progenitor cells in the trigone. *Dev Biol*. 2014 Sep;393(1):84–92.
28. Andersson K, McCloskey KD. Lamina propria: The functional center of the bladder? *Neurourol Urodyn*. 2014 Jan 11;33(1):9–16.
29. Carvalho ETC, Junqueira LCU. Histology of the Kidney and Urinary Bladder of *Siphonops annulatus*(Amphibia-Gymnophiona). *Arch Histol Cytol*. 1999;62(1):39–45.
30. Andersson KE, Arner A. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2004 Jul;84(3):935–86.
31. Abelson B, Sun D, Que L, Nebel RA, Baker D, Popiel P, et al. Sex differences in lower urinary tract biology and physiology. *Biol Sex Differ*. 2018 Dec 22;9(1):45.

32. Rubenwolf PC, Georgopoulos NT, Clements LA, Feather S, Holland P, Thomas DFM, et al. Expression and Localisation of Aquaporin Water Channels in Human Urothelium In Situ and In Vitro. *Eur Urol.* 2009 Dec;56(6):1013–24.
33. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Jun;9(6):453–66.
34. Izawa S, Yamaoka M, Deguchi T. Effect of urinary excretion on the bladder tissue distribution of fluoroquinolones in rats. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2015 Apr;21(4):290–5.
35. Bui T, Duong H. Muscarinic Agonists. 2022.
36. Fry CH, Meng E, Young JS. The physiological function of lower urinary tract smooth muscle. *Autonomic Neuroscience.* 2010 Apr;154(1–2):3–13.
37. Ashton-Miller JA, Delancey JOL. Functional Anatomy of the Female Pelvic Floor. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Feb 15;1101(1):266–96.
38. Terry A v. Muscarinic Receptor Antagonists in Rats. 2006.
39. Wang X, Daley C, Gakhar V, Lange HS, Vardigan JD, Pearson M, et al. Pharmacological Characterization of the Novel and Selective $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor–Positive Allosteric Modulator BNC375. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2020 May;373(2):311–24.
40. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May 4;71(3):209–49.
41. Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, Devesa SS. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1992;6(1):1–30.
42. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BWG, Compérat E, et al. EAU Guidelines on Non–Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013. *Eur Urol.* 2013 Oct;64(4):639–53.
43. Aydın S, Yücel Boz M. Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology.* 2015 Oct 14;41(4):215–20.

44. Chappidi MR, Kates M, Tosoian JJ, Johnson MH, Hahn NM, Bivalacqua TJ, et al. Evaluation of gender-based disparities in time from initial haematuria presentation to upper tract urothelial carcinoma diagnosis: analysis of a nationwide insurance claims database. *BJU Int*. 2017 Sep;120(3):377–86.
45. Hemelt M, Yamamoto H, Cheng KK, Zeegers MPA. The effect of smoking on the male excess of bladder cancer: A meta-analysis and geographical analyses. *Int J Cancer*. 2009 Jan 15;124(2):412–9.
46. Daugherty SE, Lacey J v., Pfeiffer RM, Park Y, Hoover RN, Silverman DT. Reproductive factors and menopausal hormone therapy and bladder cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer*. 2013 Jul 15;133(2):462–72.
47. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan 8;70(1):7–30.
48. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):234–41.
49. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Aben KKH, Kampman E, Egevad L, et al. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2011 Jun 1;128(11):2695–708.
50. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, Liaw J, Durán V, et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 31];23(8):1529–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24859871/>
51. Jochems SHJ, Reulen RC, van Osch FHM, Witlox WJA, Goossens ME, Brinkman M, et al. Fruit consumption and the risk of bladder cancer: A pooled analysis by the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants Study. *Int J Cancer* [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2023 Jan 31];147(8):2091–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285440/>

52. Choi JB, Lee EJ, Han K do, Hong SH, Ha US. Estimating the impact of body mass index on bladder cancer risk: Stratification by smoking status. *Scientific Reports* 2018 8:1 [Internet]. 2018 Jan 17 [cited 2023 Jan 12];8(1):1–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-19531-7>
53. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
54. Ho CH, Sung KC, Lim SW, Liao CH, Liang FW, Wang JJ, et al. Chronic Indwelling Urinary Catheter Increase the Risk of Bladder Cancer, Even in Patients Without Spinal Cord Injury. *Medicine*. 2015 Oct;94(43):e1736.
55. Tang H, Shi W, Fu S, Wang T, Zhai S, Song Y, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2018 Apr;7(4):1070–80.
56. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and Kidney Cancer Following Cyclophosphamide Therapy for Non-Hodgkin’s Lymphoma. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1995 Apr 5;87(7):524–31.
57. Kleinerman RA, Boice JD, Storm HH, Sparen P, Andersen A, Pukkala E, et al. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer*. 1995 Aug 1;76(3):442–52.
58. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder Cancer Risk Following Primary And Adjuvant External Beam Radiation For Prostate Cancer. *Journal of Urology*. 2005 Jul;174(1):107–10.
59. Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, Castaño-Vinyals G, van der Heijden AG, Aben KK, et al. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. *Br J Cancer*. 2015 Feb 27;112(3):594–600.
60. Michaud DS, Platz EA, Giovannucci E. Gonorrhoea and male bladder cancer in a prospective study. *Br J Cancer*. 2007 Jan 12;96(1):169–71.

61. Bernardo C, Cunha MC, Santos JH, da Costa JMC, Brindley PJ, Lopes C, et al. Insight into the molecular basis of *Schistosoma haematobium*-induced bladder cancer through urine proteomics. *Tumor Biology*. 2016 Aug 7;37(8):11279–87.
62. Mostafa MH, Sheweita SA, O'Connor PJ. Relationship between Schistosomiasis and Bladder Cancer. *Clin Microbiol Rev*. 1999 Jan;12(1):97–111.
63. Moonen PMJ, Bakkens JMJE, Kiemeneij LALM, Schalken JA, Melchers WJG, Witjes JA. Human Papilloma Virus DNA and p53 Mutation Analysis on Bladder Washes in Relation to Clinical Outcome of Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2007 Aug;52(2):464–9.
64. Panagiotakis GI, Papadogianni D, Chatziioannou MN, Lasithiotaki I, Delakas D, Spandidos DA. Association of human herpes, papilloma and polyoma virus families with bladder cancer. *Tumor Biology*. 2013 Feb 13;34(1):71–9.
65. van Osch FHM, Jochems SHJ, Schooten FJ van, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Jan 31];45(3):857–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27097748/>
66. Islami F, Stoklosa M, Drope J, Jemal A. Global and Regional Patterns of Tobacco Smoking and Tobacco Control Policies. *Eur Urol Focus*. 2015 Aug;1(1):3–16.
67. Centers for Disease Control and Prevention (US), (US) NC for CDP and HP, (US) O on S and H. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General [Internet]. 2010 [cited 2023 Jan 17];792. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>
68. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, la Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2016 Sep;70(3):458–66.

69. Koshiaris C, Aveyard P, Oke J, Ryan R, Szatkowski L, Stevens R, et al. Smoking cessation and survival in lung, upper aero-digestive tract and bladder cancer: cohort study. *Br J Cancer*. 2017 Oct 12;117(8):1224–32.
70. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR, Dearing BA, Schatz D, Sherman S, et al. Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Jan 31];4(5):766–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192941/>
71. Cumberbatch MGK, Cox A, Teare D, Catto JWF. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer. *JAMA Oncol*. 2015 Dec 1;1(9):1282.
72. Koutros S, Kogevinas M, Friesen MC, Stewart PA, Baris D, Karagas MR, et al. Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes. *Environ Int* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Jan 31];135. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864026/>
73. Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, Witjes JA, Kiemeneij LA, Vermeulen SH. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Jan 31];136(5):1117–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24978702/>
74. Gu J, Wu X. Genetic susceptibility to bladder cancer risk and outcome. *Per Med*. 2011 May;8(3):365–74.
75. van der Post RS, Kiemeneij LA, Ligtenberg MJL, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet*. 2010 Jul 1;47(7):464–70.
76. Baffa R, Letko J, McClung C, LeNoir J, Vecchione A, Gomella LG. Molecular genetics of bladder cancer: targets for diagnosis and therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2006 Jun;25(2):145–60.
77. Hernández S, López-Knowles E, Lloreta J, Kogevinas M, Amorós A, Tardón A, et al. Prospective Study of *FGFR3* Mutations As a Prognostic Factor in Nonmuscle Invasive

- Urothelial Bladder Carcinomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Aug 1;24(22):3664–71.
78. Platt FM, Hurst CD, Taylor CF, Gregory WM, Harnden P, Knowles MA. Spectrum of Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway Gene Alterations in Bladder Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2009 Oct 1;15(19):6008–17.
 79. Jebar AH, Hurst CD, Tomlinson DC, Johnston C, Taylor CF, Knowles MA. FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma. *Oncogene*. 2005 Aug 4;24(33):5218–25.
 80. Mo L, Zheng X, Huang HY, Shapiro E, Lepor H, Cordon-Cardo C, et al. Hyperactivation of Ha-ras oncogene, but not Ink4a/Arf deficiency, triggers bladder tumorigenesis. *Journal of Clinical Investigation*. 2007 Feb 1;117(2):314–25.
 81. van Rhijn BWG, Montironi R, Zwarthoff EC, Jöbsis AC, van der Kwast TH. Frequent FGFR3 mutations in urothelial papilloma. *J Pathol*. 2002 Oct;198(2):245–51.
 82. Cheng S, Andrew AS, Andrews PC, Moore JH. Complex systems analysis of bladder cancer susceptibility reveals a role for decarboxylase activity in two genome-wide association studies. *BioData Min [Internet]*. 2016 Dec 12 [cited 2023 Jan 12];9(1):1–6. Available from: <https://biodatamining.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13040-016-0119-z>
 83. Pollard C, Smith SC, Theodorescu D. Molecular genesis of non-muscle-invasive urothelial carcinoma (NMIUC). *Expert Rev Mol Med*. 2010 Mar 25;12:e10.
 84. Alessandrino F, Ghaith O, Williams K, Sonpavde GP, Silverman SG, Shinagare AB. Advanced urothelial cancer: a radiology update. *Abdominal Radiology [Internet]*. 2019 Dec 1 [cited 2023 Jan 31];44(12):3858–73. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-019-02148-3>
 85. Juri H, Narumi Y, Panebianco Valeria, Osuga K. Staging of bladder cancer with multiparametric MRI. *Br J Radiol*. 2020 Aug;93(1112):20200116.
 86. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Oct 15;96(8):507–14.

87. Hansel DE, Amin MB, Comperat E, Cote RJ, Knüchel R, Montironi R, et al. A Contemporary Update on Pathology Standards for Bladder Cancer: Transurethral Resection and Radical Cystectomy Specimens. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):321–32.
88. Bostrom PJ, van Rhijn BWG, Fleshner N, Finelli A, Jewett M, Thoms J, et al. Staging and Staging Errors in Bladder Cancer. *European Urology Supplements.* 2010;9:2-9.
89. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn., G.M. Brierley JD, Wittekind C., Editor. 2017, Wiley-Blackwell and UICC: New York, USA.
90. Terada T. Nested variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Rare Tumors.* 2011 Nov 21;3(4):132–4.
91. Eble JN, Sauter, G., Epstein, J.I., Sesterhenn, I.A. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon: IARC Press; 2004.
92. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int [Internet].* 2016 May 1 [cited 2023 Jan 31];117(5):783–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26435378/>
93. Zhang Z, Fan W, Deng Q, Tang S, Wang P, Xu P, et al. The prognostic and diagnostic value of circulating tumor cells in bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis of 30 published studies. *Oncotarget.* 2017 Aug 29;8(35):59527–38.
94. Luo C, Huang B, Wu Y, Chen J, Chen L. Use of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) for detecting the muscle invasion of bladder cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Radiol.* 2020 Aug 2;30(8):4606–14.
95. de Haas RJ, Steyvers MJ, Fütterer JJ. Multiparametric MRI of the Bladder: Ready for Clinical Routine? *American Journal of Roentgenology.* 2014 Jun;202(6):1187–95.
96. Kurth K, Schellhammer P, Okajima E, Akdas A, Jakse G, Hen H, et al. CURRENT METHODS OF ASSESSING AND TREATING CARCINOMA IN SITU OF THE BLADDER WITH OR WITHOUT INVOLVEMENT OF THE PROSTATIC URETHRA. *International Journal of Urology.* 1995 Jun;2(s2):8–22.

97. Zlatev D v., Altobelli E, Liao JC. Advances in Imaging Technologies in the Evaluation of High-Grade Bladder Cancer. *Urologic Clinics of North America*. 2015 May;42(2):147–57.
98. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat Transurethral Resection in Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2018 Jun;73(6):925–33.
99. Chamie K, Ballon-Landa E, Bassett JC, Daskivich TJ, Leventhal M, Deapen D, et al. Quality of diagnostic staging in patients with bladder cancer: A process-outcomes link. *Cancer*. 2015 Feb 1;121(3):379–85.
100. Goonewardene SS, Ventii K, Gharib A, Leveillee RJ, Albala DM. The Rigid Cystoscope. In: *Surgical Strategies in Endourology for Stone Disease*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 69–77.
101. Sarli N, Marien T, Mitchell CR, del Giudice G, Dietrich MS, Herrell SD, et al. Kinematic and experimental investigation of manual resection tools for transurethral bladder tumor resection. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Feb 2];13(2):e1757. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rcs.1757>
102. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeneij LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol*. 2009 Jun 15;27(3):289–93.
103. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden APM. A Single Immediate Postoperative Instillation Of Chemotherapy Decreases The Risk Of Recurrence In Patients With Stage Ta T1 Bladder Cancer: A Meta-Analysis Of Published Results Of Randomized Clinical Trials. *Journal of Urology*. 2004 Jun;171(6 Part 1):2186–90.
104. Abern MR, Owusu RA, Anderson MR, Rampersaud EN, Inman BA. Perioperative Intravesical Chemotherapy in Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013 Apr;11(4):477–84.

105. di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006 Jan;7(1):43–51.
106. Lammers RJM, Witjes JA, Inman BA, Leibovitch I, Laufer M, Nativ O, et al. The Role of a Combined Regimen With Intravesical Chemotherapy and Hyperthermia in the Management of Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2011 Jul;60(1):81–93.
107. SYLVESTER RJ, van der MEIJDEN APM, LAMM DL. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Reduces the Risk of Progression in Patients with Superficial Bladder Cancer: A Meta-analysis of the Published Results of Randomized Clinical Trials. *Journal of Urology.* 2002 Nov;168(5):1964–70.
108. HERR HW. RESTAGING TRANSURETHRAL RESECTION OF HIGH RISK SUPERFICIAL BLADDER CANCER IMPROVES THE INITIAL RESPONSE TO BACILLUS CALMETTE-GUERIN THERAPY. *Journal of Urology.* 2005 Dec;174(6):2134–7.
109. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013 Jan;63(1):11–30.
110. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA. Delaying Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer Results in Worse Pathological Stage. *Journal of Urology.* 2003 Oct;170(4 Part 1):1085–7.
111. Nielsen ME, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Lotan Y, Bastian PJ, Lerner SP, et al. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU Int.* 2007 Nov;100(5):1015–20.
112. Gore JL, Lai J, Setodji CM, Litwin MS, Saigal CS. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks. *Cancer.* 2009 Mar 1;115(5):988–96.
113. Al-Zalabani AH, Stewart KFJ, Wesselius A, Schols AMWJ, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2016 Sep 21;31(9):811–51.

114. Kurahashi N, Inoue M, Liu Y, Iwasaki M, Sasazuki S, Sobue T, et al. Passive smoking and lung cancer in Japanese non-smoking women: A prospective study. *Int J Cancer*. 2008 Feb 1;122(3):653–7.
115. Lotan Y, Goodman PJ, Youssef RF, Svatek RS, Shariat SF, Tangen CM, et al. Evaluation of Vitamin E and Selenium Supplementation for the Prevention of Bladder Cancer in SWOG Coordinated SELECT. *Journal of Urology*. 2012 Jun;187(6):2005–10.
116. Keimling M, Behrens G, Schmid D, Jochem C, Leitzmann MF. The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 Apr 4;110(7):1862–70.
117. Botelho MC, Alves H, Richter J. Halting *Schistosoma haematobium* - Associated Bladder Cancer. *Int J Cancer Manag*. 2017 Sep 30;10(9).
118. Whelan P, Britton JP, Dowell AC. Three-year Follow-up of Bladder Tumours found on Screening. *Br J Urol*. 1993 Dec;72(6):893–6.
119. Yuruk E, Tuken M, Colakerol A, Serefoglu EC. The awareness of patients with non - muscle invasive bladder cancer regarding the importance of smoking cessation and their access to smoking cessation programs. *International braz j urol*. 2017 Aug;43(4):607–14.
120. Fleshner N, Garland J, Moadel A, Herr H, Ostroff J, Trambert R, et al. Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*. 1999 Dec 1;86(11):2337–45.
121. Ogihara K, Kikuchi E, Yuge K, Ito Y, Tanaka N, Matsumoto K, et al. Refraining from Smoking for 15 Years or More Reduced the Risk of Tumor Recurrence in Non-muscle Invasive Bladder Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 2016 May 15;23(5):1752–9.
122. Simonis K, Shariat SF, Rink M. Smoking and smoking cessation effects on oncological outcomes in nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol*. 2014 Sep;24(5):492–9.

123. Furberg H, Petruzella S, Whiting K, Stein E, Orlow I, Kenney J, et al. Association of Biochemically Verified Post-Diagnosis Smoking and Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer Recurrence Risk. *Journal of Urology*. 2022 Jun;207(6):1200–6.
124. Bassett JC, Gore JL, Chi AC, Kwan L, McCarthy W, Chamie K, et al. Impact of a Bladder Cancer Diagnosis on Smoking Behavior. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 May 20;30(15):1871–8.
125. Serretta V, Di Maida F, Baiamonte D, Vella M, Pavone C, Cacciatore L, et al. Does Smoking Cessation at Primary Diagnosis Reduce the Recurrence Risk of Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer? Results of a Prospective Study. *Urol Int*. 2020;104(5–6):396–401.
126. Nieder AM, John S, Messina CR, Granek IA, Adler HL. Are Patients Aware of the Association Between Smoking and Bladder Cancer? *Journal of Urology*. 2006 Dec;176(6):2405–8.
127. Thind P, Jensen JB. [Bladder Cancer Database]. *Ugeskr Laeger*. 2012 Oct 15;174(42):2549.
128. Allard P, Fradet Y, Têtu B, Bernard P. Tumor-associated antigens as prognostic factors for recurrence in 382 patients with primary transitional cell carcinoma of the bladder. *Clin Cancer Res*. 1995 Oct;1(10):1195–202.
129. Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Spotts BE, Bostwick DG. Predicting Cancer Progression in Patients With Stage T1 Bladder Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 Oct;17(10):3182–7.
130. Chen CH, Shun CT, Huang KH, Huang CY, Tsai YC, Yu HJ, et al. Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2007 Aug;100(2):281–6.
131. 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. *Journal of Urology*. 2012 Dec;188(6):2120–8.

132. Khan MK, Ahmed I, Raza SJ. Factors affecting recurrence and progression in intravesical BCG treated high grade non muscle invasive bladder cancer. *Pak J Med Sci*. 2014 Jan 30;30(2).
133. Segal R, Yafi FA, Brimo F, Tanguay S, Aprikian A, Kassouf W. Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy? *BJU Int*. 2012 Apr;109(7):1026–30.
134. Grotenhuis AJ, Ebben CW, Aben KK, Witjes JA, Vrieling A, Vermeulen SH, et al. The effect of smoking and timing of smoking cessation on clinical outcome in non–muscle-invasive bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2015 Feb;33(2):65.e9-65.e17.
135. Serretta V, Altieri V, Morgia G, di Lallo A, Carrieri G, Allegro R. Cigarette Smoking Status at Diagnosis and Recurrence in Intermediate-risk Non–muscle-invasive Bladder Carcinoma. *Urology*. 2013 Feb;81(2):277–82.
136. Rausch S, Hennenlotter J, Todenhöfer T, Aufderklamm S, Schwentner C, Sievert KD, et al. Impaired estimated glomerular filtration rate is a significant predictor for non–muscle-invasive bladder cancer recurrence and progression—Introducing a novel prognostic model for bladder cancer recurrence. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014 Nov;32(8):1178–83.
137. O’Meara S, Bhatt NR, Flynn RJ, Manecksha RP, Thomas AZ. Bladder cancer in Ireland: a 21-year review. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*. 2021 May 29;190(2):531–8.
138. Poletajew S, Biernacki R, Buraczynski P, Chojnacki J, Czarniecki S, Gajewska D, et al. Stage of bladder cancer in Central Europe – Polish perspective. *Polish perspective Neoplasma*. 2016;63(04):642–7.
139. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, la Vecchia C. Mechanisms of Disease: the epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2006 Jun;3(6):327–40.
140. Soteriades ES, Kim J, Christophi CA, Kales SN. Cancer Incidence and Mortality in Firefighters: A State-of-the-Art Review and Meta-Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019 Nov 1;20(11):3221–31.

141. Pushkar DY, Govorov A v., Matveev VB. The epidemiology of bladder cancer in Russia. *Scand J Urol Nephrol*. 2008 Jan 1;42(sup218):21–4.
142. Rafiemanesh H, Lotfi Z, Bakhtazad S, Ghoncheh M, Salehiniya H. The epidemiological and histological trend of bladder cancer in Iran. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(3):532.
143. Mahdavifar N, Ghoncheh M, Pakzad R, Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiology, Incidence and Mortality of Bladder Cancer and their Relationship with the Development Index in the World. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016 Feb 5;17(1):381–6.
144. Roshandel G, Boreiri M, Sadjadi A, Malekzadeh R. A Diversity of Cancer Incidence and Mortality in West Asian Populations. *Ann Glob Health*. 2014 Dec 13;80(5):346.
145. Chien CC, Han MM, Chiu YH, Wang JJ, Chu CC, Hung CY, et al. Epidemiology of cancer in end-stage renal disease dialysis patients: a national cohort study in Taiwan. *J Cancer*. 2017;8(1):9–18.
146. Salim EI, Moore MA, Bener A, Habib OS, Seif-Eldin IAB, Sobue T. Cancer epidemiology in South-West Asia - past, present and future. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11 Suppl 2:33–48.
147. Huang Z, Wang X, Ma L, Guo Z, Liu H, Du M, et al. Genetic variations in Hippo pathway genes influence bladder cancer risk in a Chinese population. *Arch Toxicol*. 2020 Mar 2;94(3):785–94.
148. de Nunzio C, Giannatempo P, Passalacqua R, Fiorini E, Luccarini I, Brigido A. Epidemiology and unmet needs of bladder cancer in Italy: a critical review. *Minerva Urologica e Nefrologica*. 2020 Feb;72(1):1–12.
149. Yaris F, Fevzi Dikici M, Hilmi Sabuncu H, Yaris E. İstanbul’da Mesane Kanseri Etyolojisi Üzerine Bir Vaka-Kontrol Araştırması. *Asya Pasifik Dergisi*. 2006;
150. García Mediero JM, Angulo Cuesta J, Luján Galán M, Rodríguez García N, Berenguer Sánchez A. Smoking habit and superficial bladder tumours’ natural history. *Actas Urol Esp*. 2007 Jan;31(4):349–54.

151. Serretta V, Altieri V, Morgia G, Allegro R, Ruggirello A, di Lallo A, et al. Cigarette Smoking and Drinking Water Source: Correlation with Clinical Features and Pathology of Superficial Bladder Carcinoma. *Urol Int.* 2009;82(3):318–23.
152. van Osch FHM, Jochems SHJ, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Significant Role of Lifetime Cigarette Smoking in Worsening Bladder Cancer and Upper Tract Urothelial Carcinoma Prognosis: A Meta-Analysis. *Journal of Urology.* 2016 Apr;195(4 Part 1):872–9.
153. Shiels MS, Gibson T, Sampson J, Albanes D, Andreotti G, Beane Freeman L, et al. Cigarette Smoking Prior to First Cancer and Risk of Second Smoking-Associated Cancers Among Survivors of Bladder, Kidney, Head and Neck, and Stage I Lung Cancers. *Journal of Clinical Oncology.* 2014 Dec 10;32(35):3989–95.
154. Gabriel U, Li L, Bolenz C, Steidler A, Kränzlin B, Saile M, et al. New insights into the influence of cigarette smoking on urothelial carcinogenesis: Smoking-induced gene expression in tumor-free urothelium might discriminate muscle-invasive from nonmuscle-invasive urothelial bladder cancer. *Mol Carcinog.* 2012 Nov;51(11):907–15.
155. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol.* 2018 Dec;74(6):784–95.
156. Baris D, Karagas MR, Verrill C, Johnson A, Andrew AS, Marsit CJ, et al. A Case–Control Study of Smoking and Bladder Cancer Risk: Emergent Patterns Over Time. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2009 Nov 18;101(22):1553–61.
157. Lubin JH, Alavanja MCR, Caporaso N, Brown LM, Brownson RC, Field RW, et al. Cigarette Smoking and Cancer Risk: Modeling Total Exposure and Intensity. *Am J Epidemiol.* 2007 Jun 14;166(4):479–89.
158. Lubin JH, Caporaso NE. Cigarette Smoking and Lung Cancer: Modeling Total Exposure and Intensity. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2006 Mar 1;15(3):517–23.

159. Lubin JH, Virtamo J, Weinstein SJ, Albanes D. Cigarette Smoking and Cancer: Intensity Patterns in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study in Finnish Men. *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 25;167(8):970–5.
160. Matulewicz RS, Ravvaz K, Weissert JA, Porten S, Steinberg GD. Association of smoking status and recurrence of non-muscle invasive bladder cancer among patients managed with blue light cystoscopy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2021 Dec;39(12):833.e19-833.e26.
161. van Osch FHM, Jochems SHJ, Reulen RC, Pirrie SJ, Nekeman D, Wesselius A, et al. The association between smoking cessation before and after diagnosis and non-muscle-invasive bladder cancer recurrence: a prospective cohort study. *Cancer Causes & Control*. 2018 Jul 30;29(7):675–83.
162. Kwan ML, Haque R, Young-Wolff KC, Lee VS, Roh JM, Ergas IJ, et al. Smoking Behaviors and Prognosis in Patients With Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer in the Be-Well Study. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 30;5(11):e2244430.
163. van Rhijn BWG, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ, et al. Recurrence and Progression of Disease in Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy. *Eur Urol*. 2009 Sep;56(3):430–42.
164. Sylvester RJ, van der Meijden APM, 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):466–77.
165. Joshu CE, Mondul AM, Meinhold CL, Humphreys EB, Han M, Walsh PC, et al. Cigarette Smoking and Prostate Cancer Recurrence After Prostatectomy. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2011 May 18;103(10):835–8.
166. Strobe SA, Montie JE. The Causal Role of Cigarette Smoking in Bladder Cancer Initiation and Progression, and the Role of Urologists in Smoking Cessation. *Journal of Urology*. 2008 Jul;180(1):31–7.

167. Macleod LC, Dai JC, Holt SK, Bassett JC, Wright JL, Gore JL. Underuse and underreporting of smoking cessation for smokers with a new urologic cancer diagnosis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2015 Dec;33(12):504.e1-504.e7.
168. Schmid M, Sood A, Campbell L, Kapoor V, Dalela D, Klett DE, et al. Impact of smoking on perioperative outcomes after major surgery. *The American Journal of Surgery*. 2015 Aug;210(2):221-229.e6.

