

Yüksek Dereceli pTa Mesane Kanserinde Onkolojik Sonuçlar

Oncological Outcomes in High-grade pTa Bladder Cancer

Meftun ÇULPAN¹ , Ferhat KESER¹ , Mehmet Çağlar ÇAKICI¹ ,
Ramazan Gökhan ATIŞ¹ , Asif Yıldırım¹ 

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Primer Ta, yüksek derece patolojili hastalarda onkolojik sonuçların değerlendirilmesi, nüks için olası risk faktörlerin belirlenmesi ve ikincil TUR (re-TUR) yapılmasının onkolojik sonuçlara olan etkisinin gösterilmesi amaçlandı.

Materyal ve metod: Ocak 2000 ile Aralık 2020 tarihleri arasında kliniğimizde TUR-MT yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. pTa, yüksek derece veya G3 ürotelyal karsinom patolojisi olan hastalar çalışmamıza dahil edildi. Hastaların demografik verileri, yapılan TUR-MT operasyonlarına ait histopatolojik verileri, nüks ve progresyon gelişimi ve bunların süreleri tarandı. Hastalar öncelikle nüks saptanan ve saptanmayanlar olarak sonrasında ise re-TUR yapılanlar ve yapılmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırması Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact testi ile yapıldı. Niceliksel verilerde normal dağılıma sahip değişkenler için Student's t-testi, diğerleri için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tip I hata olasılığı tüm testler için $\alpha = 0,05$ olarak kabul edildi. Re-TUR'un mesane tümörü nüksü üzerindeki etkisini belirlemek için %95 CI ile Kaplan-Meier sağkalım eğrileri kullanıldı.

Bulgular: Toplam 72 hastadan 63'ü erkekti (%87,5). Ortanca 25 aylık takipte 21 hastada nüks, 4 hastada ise progresyon saptandı. On dört hastada (%66,7) nüks ilk bir yıl içerisinde gelişti. Nüks patolojilerinin büyük çoğunluğu pTa (%82) mesane tümörüydü. Kasa invaze olan 2 hastanın birine radikal sistektomi ve üriner diversiyon, diğer hastaya multimodal tedavi uygulandı. Nüks gelişen grupta mesleki kimyasal maruziyeti istatistiksel anlamlı daha fazlaydı ($p=0,001$). Re-TUR yapılan grupta 9 (%37,5) hastada nüks görülürken, yapılmayan grupta 12 (%25) hastada nüks görüldü ($p=0,271$). Re-TUR yapılan ve yapılmayan grup arasında nüksüz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,432$).

Sonuç: Bu çalışma ile yüksek dereceli pTa mesane kanserlerinde mesleki kimyasal maruziyetinin nüks üzerine olumsuz etkisi gösterilmiştir. İlk tanıdan 5 yıl sonrasında dahi nüks ve progresyon gözlemlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, sağkalım, progresyon

Abstract

Background: It was aimed to evaluate the oncological outcomes in patients with primary Ta, high grade pathology, to determine possible risk factors for recurrence, and to show the effect of secondary TUR (re-TUR) on oncological outcomes.

Materials and Methods: Data of patients who underwent TUR-BT in our clinic between January 2000 and December 2020 were retrospectively analyzed. Patients with pTa, high grade or G3 urothelial carcinoma were included. The demographic and histopathological data, development of relapse and progression and their duration time were scanned. The patients were divided into two groups, those with and without recurrence, and those with re-TUR or not. Comparison of categorical variables was done with Pearson chi-square test and Fisher's Exact test. In quantitative data, Student's t-test was used for normally distributed variables and Mann-Whitney U test was used for others. Type I error probability was accepted as $\alpha = 0.05$ for all tests. Kaplan-Meier survival curves with 95% CI were used to determine the effect of re-TUR on bladder tumor recurrence.

Results: Total of 63 patients were male (87.5%) among 72 patients. 21 patients had recurrence and 4 patients had progression at 25 months of followup. Recurrence occurred in 14 patients (66.7%) within the first year. The majority of recurrent pathologies were pTa (82%) bladder tumors. Radical cystectomy and urinary diversion were applied to one of 2 patients with muscle invasion, and multimodal therapy was applied to the other. Occupational chemical exposure was statistically significantly higher in the recurrent group ($p = 0.001$). There was no statistically significant difference in terms of recurrence-free survival between with and without re-TUR ($p=0.432$).

Conclusions: This study demonstrated the negative effect of occupational chemical exposure on recurrence in highgrade pTa bladder cancers. Even 5 years after the first diagnosis, recurrence and progression can be observed.

Key Words: Bladder cancer, survival, progression

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Ferhat Keser

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Dr. Erkin Caddesi, Kadıköy, İstanbul, Türkiye.

E-mail: fkeserr@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 12.06.2022

Kabul tarihi / Accepted: 12.09.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1129783

Bu çalışma 1-4 Nisan 2021 tarihinde, 14. Online Ulusal Endoüroloji Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş

Mesane kanseri özellikle erkeklerde en yaygın görülen kanser türlerinden biridir ve tanı anında hastaların yaklaşık %75'i kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) (Ta, T1 ve/veya karsinoma in situ) grubundandır (1, 2). KİOMK, kasa invaze hastalığa oranla daha iyi seyirli olmasına rağmen mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu (TUR-MT) sonrası %78'e varan nüks ve %45'e varan progresyon oranlarına sahiptir (3). Bu yüksek nüks ve progresyon oranlarını düşürebilmek için uygun TUR-MT operasyonu sonrası hastalar risk sınıflarına göre gruplandırılmakta ve intravezikal adjuvan tedavi protokolleri uygulanmaktadır (4, 5).

Risk sınıflamalarına bakıldığında 2021 yılına kadar Avrupa Üroloji Birliği (EAU) Ta ve T1 yüksek dereceli patolojisi olan tüm hastaları aynı sınıflamaya sokmakta ve yüksek riskli olarak değerlendirerek adjuvan intravezikal BCG instilasyonları önermekteydi (4). Ancak son yayınlanan çalışmalar incelendiğinde Ta, yüksek dereceli patolojisi olan hastaların T1, yüksek dereceli patolojisi olan hastalara oranla daha iyi seyirli olduğu, nüks ve progresyon oranlarının görece olarak daha düşük olduğu görülmektedir (6). Eski sınıflamanın bu gibi kısıtlılıkları nedeniyle KİOMK'da yeni risk sınıflamasının gerekli olduğunu belirten çalışmalar son yıllarda artmaktadır (7, 8). Yine Ta, yüksek dereceli mesane tümörü patolojisi olan hastalarda ikincil TUR yapılmasının nüks ve progresyon oranlarına etkisi güncel literatürdeki tartışmalı konumunu halen daha korumaktadır (9).

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri içerisinde nispeten daha küçük bir yer tutan Ta, yüksek dereceli hastalar sıklıkla T1, yüksek dereceli hastalar ile birlikte çalışılmıştır. Bu sebeple Ta, yüksek derece patolojili hastalara özgü onkolojik sonuçlar, nüks ve progresyonu ön gördürebilecek faktörler ile ilgili araştırmalar halen güncelliğini korumaktadır. Biz de çalışmamızda primer Ta, yüksek derece patolojili hastalarda onkolojik sonuçları değerlendirmeyi, nüks için olası risk faktörlerini belirlemeyi ve ikincil TUR (re-TUR) yapılmasının onkolojik sonuçlara olan etkisini göstermeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.05.2021 tarihinde 2021/0282 karar numarası ile onay alındı. Ocak 2000 ile Aralık 2020 tarihleri arasında mesane tümörü tanısıyla kliniğimizde TUR-MT yapılan 1135 hastanın klinik ve patolojik verileri retrospektif olarak incelendi. Ta, yüksek derece veya G3 değişici epitel hücreli karsinom (TCC) patolojisi olan hastalar çalışmamıza dahil edildi. Daha önce mesane tümörü nedeniyle TUR-MT yapılmış olan (rekürren vakalar), eşlik eden karsinoma in situ ve varyant histolojik patolojiler saptanan, re-TUR patolojisi >pTa olan ya da karsinoma in situ (+) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm patolojik spesmenler üropatoloji alanında deneyimli patologlar tarafından 1973 Dünya Sağlık Örgütü

(WHO) ya da 2004 WHO histolojik sınıflama sistemine ve 2009 TNM sınıflamasına göre değerlendirildi.

Yeniden evreleme amacıyla re-TUR her hastaya uygulanmadı ancak mümkün olan tüm hastalara adjuvan intravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisi önerildi. BCG indüksiyonu sırasında en az 5 doz BCG almış hastalar indüksiyon, en az 15 doz BCG almış hastalar idame tedavisi almış olarak kabul edildi. Hastalar postoperatif ilk iki yılda her 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ve sonraki yıllarda yılda bir kez sistoskopi ve idrar sitolojisi ile takip edildi. Yılda bir kez kesitsel görüntüleme yöntemleri ya da ultrason ile üst üriner sistem taraması yapıldı. Takip süresince patolojik inceleme ile doğrulanmış mesane tümörü saptanması nüks, pT1 veya pT2 mesane tümörü saptanması progresyon olarak kabul edildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), tütün kullanımı, mesleki maruziyetleri (boya, demir ve petrokimya ürünleri maruziyeti), komorbiditeleri, yapılan TUR-MT operasyonlarına ait histopatolojik verileri nüks ve progresyon gelişimi ve bunların süreleri dosya taramaları ile saptanarak not edildi. Hastalar öncelikle nüks saptanan ve saptanmayanlar olarak sonrasında ise re-TUR yapılanlar ve yapılmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırması Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact testi ile yapıldı. Çalışmada tanımlayıcı istatistikler için normal dağılıma sahip sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler ise medyan (aralık) değer olarak belirtildi. Verilerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak analiz edildi. Niceliksel verilerde normal dağılıma sahip değişkenler için Student's t-testi, diğerleri için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tip I hata olasılığı tüm testler için $\alpha = 0,05$ olarak kabul edildi. Re-TUR'un mesane tümörü nüksü üzerindeki etkisini belirlemek için %95 CI ile Kaplan-Meier sağkalım eğrileri kullanıldı. Gruplar arasında hayatta kalma sonuçlarını karşılaştırmak için log-rank testi kullanıldı. İstatistiksel analizler IBM SPSS V22 paket yazılım programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmamıza primer Ta, yüksek derece veya G3 mesane tümörü tanılı ortalama yaşları 65 olan toplam 72 hasta dahil edildi. Dokuz (%12,5) hasta kadın, 63 (%87,5) hasta ise erkekti. Ortanca 25 aylık takipte 21 hastada nüks 4 hastada ise progresyon saptandı. Nüks gelişen 21 hastanın 14'ünde (%66,7) nüks ilk bir yıl içerisinde gelişirken, 5 yıldan sonra ilk kez nüks görülen 3 hasta (%14,3) mevcuttu. Beş yıldan sonra nüks gelişen 3 hastanın 2'sinde pT2'ye, birinde pT1'e progresyon mevcuttu. Nüks görülen 21 hastanın patolojileri incelendiğinde 17 (%82) hastada pTa, 2 (%9,5) hastada pT1, 2 (%9,5) hastada ise pT2 mesane tümörü saptandı. Kasa invaze mesane tümörü saptanan iki hastanın birine radikal sistektomi ve üriner diversiyon uygulanırken, diğer hastaya multimodal tedavi (maksimal TUR + radyoterapi + kemoterapi) uygulandı.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinikopatolojik verileri

	Nüks (+) (n=21)	Nüks (-) (n=51)	p değeri
Yaş, yıl (Ort ± SS)	67,8 ± 11,5	63,4 ± 12,0	0,158
Cinsiyet (E/K)	19 / 2	44 / 7	0,479 ^F
Vücut Kitle İndeksi	27,7 ± 5,4	27,4 ± 3,7	0,800
Charlson Komorbidite İndeksi	3,5 ± 1,7	3,1 ± 2,0	0,399
Sigara, n (%)	18 (85,7)	40 (78,4)	0,744 ^F
Paket/yıl (Ort ± SS)	32 ± 23,2	30,8 ± 25,1	0,849
Komorbidite			
Diabetes Mellitus, n (%)	6 (28,6)	15 (29,4)	0,943
Hipertansiyon, n (%)	8 (38,1)	18 (35,3)	0,822
Koroner Arter Hastalığı, n (%)	4 (19)	7 (13,7)	0,720 ^F
Hiperlipidemi, n (%)	1 (4,8)	3 (5,9)	0,668 ^F
Mesleki Maruziyet, n (%)			
Yok	13 (61,9)	35 (67,3)	0,001^F
Var	6 (28,6)	1 (1,9)	
Bilinmiyor	2 (9,5)	15 (29,4)	
Tümör Sayısı, n (%)			
Tek	16 (76,2)	33 (64,7)	0,342
Çoklu	5 (23,8)	18 (35,3)	
Tümör Boyutu, mm	3,1 ± 1,8	2,6 ± 1,7	0,283
İlk TUR'da kas varlığı, n (%)	10 (47,6)	26 (51)	0,795
Re-TUR-MT, n (%)	9 (42,9)	15 (29,4)	0,271
Re-TUR pT evresi, n (%)			
pT0	5 (55,6)	13 (86,7)	0,088 ^F
pTa	4 (44,4)	2 (13,3)	
Re-TUR histolojik grade, n (%)			
Benign	5 (55,6)	13 (86,7)	0,196 ^F
Low grade	1 (11,1)	1 (6,7)	
High grade	3 (33,3)	1 (6,7)	
İntravezikal BCG, n (%)			
Yok	8 (38,1)	18 (35,3)	0,683
BCG İndüksiyonu, n (%)	11 (52,4)	24 (47,1)	
BCG İdame, n (%)	2 (9,5)	9 (17,6)	

Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma

Takiplerinde nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinikopatolojik verileri Tablo-1'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Nüks gelişen ve gelişmeyen iki grup arasında yaş, cinsiyet, VKİ, Charlson komorbidite indeksi (CCI) ve bütün maruziyeti gibi parametrelerde anlamlı farklılık yokken, nüks gelişen grupta boya, metal ve petrokimya ürünleri gibi karsinojenlere mesleki maruziyet istatistiksel anlamlı şekilde daha fazla idi ($p=0,001$). Bununla birlikte iki grup arasında tümör sayısı, tümör boyutu, ilk TUR'da kas varlığı, re-TUR yapılıp yapılmaması ve re-TUR'da tümör saptanıp saptanmaması ya da re-TUR'da saptanan histolojik grade gibi klinikopatolojik özelliklerde anlamlı fark saptanmamıştır. Son olarak her iki grup arasında intravezikal BCG tedavisinde anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Re-TUR yapılan ve yapılmayan iki grubun demografik ve klinikopatolojik özellikleri ise Tablo-2'de özetlenmiştir. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özelliklerinde iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Re-TUR yapılan grupta 9 (%37,5) hastada nüks görülürken, yapılmayan grupta 12 (%25) hastada nüks görülmüştür ($p=0,271$). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da re-TUR yapılan grupta görülen nükslerde progresyon saptanmaması, buna karşılık re-TUR yapılmayan grupta 4 (%33,4) hastada

progresyon saptanmış olması dikkati çekmektedir. Son olarak nüksüz sağkalım verileri incelendiğinde re-TUR yapılan ve yapılmayan grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,432$) (şekil 1).

Tartışma

Mesane kanserleri içerisinde Ta, yüksek dereceli mesane kanserleri nispeten daha küçük bir yer tutmakta ve onkolojik sonuçları hakkında "T1, yüksek dereceli" ya da "Ta, low grade" mesane kanserlerine oranla daha kısıtlı bilgiler bulunmaktadır. 2021 yılına kadar "T1, yüksek dereceli" mesane tümörleri ile yüksek riskli KİOMK sınıfında yer alan "Ta, yüksek dereceli" mesane kanserlerinin prognozunun aslında "T1, yüksek dereceli" tümörlere oranla daha iyi olduğu görülmüştür. Tully KH ve ark. 2020 yılında yayınladıkları çalışmada yüksek dereceli mesane tümörlerinde tümör boyutunun onkolojik sonuçlara etkisini araştırmışlar ve "Ta, yüksek dereceli ≤ 3 cm" tümörlerin "Ta, yüksek dereceli >3 cm" ve "T1, yüksek dereceli" tümörlerden daha iyi progresyonsuz ve kanser spesifik sağkalım sonuçlarına sahip olduklarını saptamışlardır (6). Kiliç MF ve ark ise yapmış oldukları çalışmada "Ta, yüksek dereceli" tümörler için nüksüz sağkalımı 24 ay, "T1, yüksek dereceli" tümörler için ise 13

ay olarak belirlemişlerdir ($p<0.05$) (10). Bizim çalışmamızda da nüks saptanmayan hastaların ortalama tümör boyutları, nüks saptananlara oranla daha küçük olduğu saptansa da iki

grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($2,6 \pm 1,7$ vs $3,1 \pm 1,8$ $p=0,283$).

Tablo 2. İkinci TUR yapılan ve yapılmayan hastaların demografik ve klinikopatolojik verileri

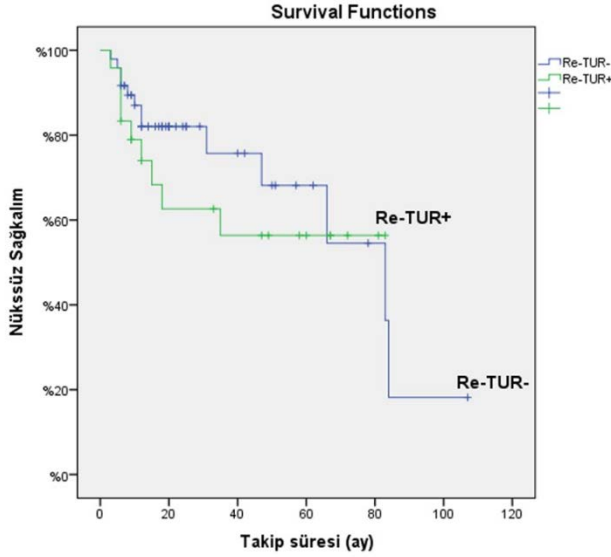
	Re-TUR (-) (n=48)	Re-TUR (+) (n=24)	p değeri
Yaş, yıl (Ort \pm SS)	63,9 \pm 11,8	66,2 \pm 12,4	0,439
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	42 / 6	21 / 3	1,000 ^F
Vücut Kitle İndeksi	27,1 \pm 4,3	28,1 \pm 4,0	0,379
Charlson Komorbidite İndeksi	3,1 \pm 1,8	3,3 \pm 2,0	0,632
Sigara Kullanımı, n (%)	38 (79,2)	20 (83,3)	0,761 ^F
Paket Yıl (Ort \pm SS)	32,2 \pm 25,4	29,0 \pm 22,6	0,610
Komorbidite			
Diabetes Mellitus, n (%)	12 (25)	9 (37,5)	0,271
Hipertansiyon, n (%)	17 (35,4)	9 (37,5)	0,862
Koroner Arter Hastalığı, n (%)	7 (14,6)	4 (16,7)	0,817 ^F
Hiperlipidemi, n (%)	3 (6,3)	1 (4,2)	0,716 ^F
Mesleki Maruziyet, n (%)			
Yok	31 (64,6)	17 (70,8)	0,573 ^F
Var	4 (8,3)	3 (12,5)	
Bilinmiyor	13 (27,1)	4 (16,7)	
Tümör Sayısı, n (%)			
Tek	32 (66,7)	17 (70,8)	0,721
Çoklu	16 (33,3)	7 (29,2)	
Tümör Boyutu, mm	2,8 \pm 1,7	2,8 \pm 1,9	0,959
Kas dokusu varlığı, n (%)	25 (52,1)	11 (45,8)	0,617
Re-TUR'da gözle görülür tümör, n (%)	-	4 (16,7)	-
Re-TUR'da pT evresi, n (%)			
pT0	-	18 (75)	-
pTa	-	6 (25)	
Re-TUR'da histolojik grade, n (%)			
Benign	-	18 (75)	-
Low grade	-	2 (8,3)	
High grade	-	4 (16,7)	
İntravezikal BCG, n (%)			
Yok	15 (31,3)	11 (45,8)	0,145
BCG indüksiyon, n (%)	23 (47,9)	12 (50)	
BCG idame, n (%)	10 (20,8)	1 (4,2)	
Nüks, n (%)	12 (25)	9 (37,5)	0,271
Nükste pT evresi, n (%)			
pTa	8 (66,6)	9 (100)	0,095 ^F
pT1	2 (16,7)	-	
pT2	2 (16,7)	-	
Nükste Histolojik Grade, n (%)			
Low grade	4 (33,3)	5 (55,6)	0,308 ^F
High grade	8 (66,7)	4 (44,4)	

Çalışmamızın en önemli bulgularından biri kimyasallara mesleki maruziyetin nüks oranlarını istatistiksel anlamlı şekilde arttırdığıdır ($p=0,001$). Literatüre bakıldığında mesleki kimyasallara maruziyetin mesane kanseri insidansını arttırdığı yaygın olarak kabul edilmektedir (11). Ancak mesleki maruziyetin nüks ve progresyon oranlarına etkisi halen tartışmalıdır. Carta A ve ark. yapmış oldukları çalışmada 160 KIOMK hastasını incelemiş ve mesleki maruziyetin nüks ve progresyon oranlarını etkilemediği sonucuna varmışlardır (12). Ancak 2016 yılında yayınlanan ve 794 mesane kanseri hastasının incelendiği başka bir çalışmada ise deri, boya ve

kimya sanayisinde çalışan hastalarda daha kısa nüksüz sağ kalım görüldüğü saptanmıştır (13). Eldeki veriler göstermektedir ki konu hakkında ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızın önemli bir başka bulgusu da nükslerin büyük çoğunluğunun (%66,7) ilk bir yıl içerisinde geliştiği ancak beş yıldan sonra dahi nüks görülebildiğidir. Bu bulguya ek olarak 5 yıldan sonra gelişen 3 nüksten 2'sinde kasa invaze mesane tümörü saptanması progresyonun geç nükslerde gelişebileceğini göstermekte ve uzun dönem takibin önemine vurgu yapmaktadır. Literatüre bakıldığında Leblet ve ark. 2000 yılında yapmış oldukları çalışmada BCG tedavisi

almış 32 TaG3 mesane tümörü hastasının takiplerinde 12 (%37,5) hastaya tedavi başarısızlığı nedeniyle sistektomi uygulandığı belirtilmiştir ve bu hastaların 4'ünün 5 yıl sonrasında progrese olması dikkat çekmektedir (14). İki yüz altmış iki kasa invaze olmayan ve ilk 5 yıl nüks görülmeyen hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise 39 (%14,9) hastada tümör nüksü 5 hastada ise progresyon görüldüğü belirtilmiştir (15).



Şekil 1. Re-TUR yapılan ve yapılmayan hastaların nüksüz sağkalımlarının karşılaştırılması

Çalışmamızda Ta, yüksek dereceli mesane tümörü hastalarında mesleki maruziyet dışında nüks gelişimini predikte edebilecek klinikopatolojik bir özellik saptanmamıştır. Bizim bulgularımıza benzer şekilde Gontero P ve ark. Ta, yüksek dereceli mesane tümörü hastalarında nüks ve progresyonu predikte edebilecek faktörleri araştırmışlar ve tümör grade'i, sayısı, çapı, CIS varlığı, yaş ya da intravezikal BCG tedavisi gibi faktörlerin nüks üzerine predikte edici özelliği bulunmadığını belirtmişlerdir (16). Quhal ve ark. ise 2021 yılında yapmış oldukları çalışmada primer Ta, yüksek dereceli mesane tümörü hastalarında progresyonu predikte edebilecek faktörleri araştırmışlardır. İki yüz seksen beş hastanın dahil edildiği çalışmada 21 hastada (%7,4) \geq pT1 mesane tümörüne progresyon görülmüş, yapılan çok değişkenli analizde yaş, cinsiyet, tümör boyutu ve tümör sayısı gibi parametreler progresyon gelişimi ile ilişkisiz saptanırken, ilk yılda nüks gelişmesinin progresyon riskini arttırdığı ($p<0,001$), intravezikal BCG tedavisinin ise progresyon gelişim riskini azalttığı ($p=0,005$) görülmüştür (17). İlk TUR-MT sonrası Re-TUR, KiOMK hastalarında nüks ve progresyonu engellemek, rezidü tümör ve düşük evreleme ihtimalini ortadan kaldırmak amacıyla uzun zamandır kullanılmaktadır (18). pT1 mesane tümörlerinde re-TUR yapılması literatürde güçlü bir şekilde desteklenirken, "Ta, yüksek dereceli" tümörlerde re-TUR yapılmasına ilişkin veriler

halen tartışmalıdır. Amerikan Üroloji Birliği (AUA), "Ta, yüksek dereceli" tümörlerde re-TUR yapılmasını "C" kanıt seviyesinde önerirken, EAU son yayınladığı kılavuzda eğer spemende kas dokusu mevcutsa re-TUR yapılmasını önermektedir (4, 19). Bizim çalışmamızda re-TUR yapılan ve yapılmayan iki grup arasında nüks gelişiminde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,271$). Ancak 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada yazarlar "Ta, yüksek dereceli" mesane tümürlü hastalarda ($n=93$) re-TUR'un nüks üzerine olan etkilerini araştırmışlar ve eğer ilk TUR-MT operasyonunda kas dokusu görülmedi ise re-TUR yapılmasının nüks oranlarını istatistiksel anlamlı şekilde azalttığı sonucuna varmışlardır (9). Benzer şekilde yine Ta, yüksek dereceli mesane tümöründe re-TUR'un nüks gelişimi üzerine etkilerin araştırıldığı bir çalışmada 22'si re-TUR yapılan 97 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve re-TUR yapılmasının nüks gelişiminin önlenmesi üzerine pozitif etkileri olduğu gösterilmiştir (20). Ancak her iki çalışmanın da güncel olmasıyla birlikte kısıtlı hasta sayısı ile yapıldığı göz önünde bulundurulursa geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamız halen güncelliğini koruyan bir konuda veriler sunsa da bazı kısıtlayıcı özellikleri bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın retrospektif olması her hastanın BCG alamamış olması gibi bazı parametrelerde standardizasyonun sağlanamamasına neden olmuştur. Çalışmanın sınırlı sayıda hasta ile yapılması ise yeterli progresyon sayısına ulaşılamamasına ve bu konuda istatistiksel analizin yapılamamasına neden olmuştur. Son olarak çalışmanın üçüncü basamak bir üniversite hastanesi olan tek merkezde yapılmış olması verilerin tüm popülasyona genellenmesi engellemektedir. Sonuç olarak bu çalışma ile, yüksek dereceli pTa mesane kanserlerinde mesleki kimyasal maruziyetlerinin nüks üzerine istatistiksel anlamlı şekilde negatif etkisi olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında bu hastalarda gelişen nükslerin büyük çoğunluğunun ilk bir yıl içerisinde gerçekleşeceği, ancak 5 yıl sonrasında dahi nükslerin görüldüğü hatta bu hastalarda progresyon ihtimalinin de düşük olmadığı ortaya konmuştur. Çalışmamızda re-TUR yapılmasının nüksüz sağkalım üzerine belirgin etkisi görülmesi de bu konuda daha fazla hasta sayısına sahip, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik onam: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.05.2021 tarihinde 2021/0282 karar numarası ile onay alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.Ç., A.Y.

Literatür Tarama: M.Ç., F.K.

Tasarım: M.Ç., M.Ç.Ç., R.G.A.

Veri toplama: M.Ç., F.K.

Analiz ve yorum: M.Ç., M.Ç.Ç., A.Y.

Makale yazımı: M.Ç., F.K., M.Ç.Ç.

Eleştirel incelenmesi: R.G.A., A.Y.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020;70(1):7–30.
2. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Platinum Priority – Review – Bladder Cancer Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *European Urology*. 2013;63:234–41.
3. 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. *European Urology*. 2006;49(3):466–77.
4. M. Babjuk, M. Burger, E. Compérat, P. Gontero, A.H. Mostafid, J. Palou, B.W.G. van Rhijn, M. Rouprêt, S.F. Shariat, R. Sylvester RZ. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). 2020.
5. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Burger M, Compérat E, et al. Risk Stratification Tools and Prognostic Models in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Critical Assessment from the European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *European Urology Focus*. 2020;6(3):479–89.
6. Tully KH, Moschini M, von Rundstedt FCE, Aziz A, Kluth LA, Necchi A, et al. Impact of tumor size on the oncological outcome of high-grade nonmuscle invasive bladder cancer – examining the utility of classifying Ta bladder cancer based on size. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2020 Nov 1;38(11):851.e19-851.e25.
7. Miyake M, Matsuyama H, Teramukai S, Kinoshita F, Yokota I, Matsumoto H, et al. A new risk stratification model for intravesical recurrence, disease progression, and cancer-specific death in patients with non-muscle invasive bladder cancer: the J-NICE risk tables. *International Journal of Clinical Oncology*. 2020 Jul 1;25(7):1364–76.
8. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel [Formula present]. *European Urology*. 2021 Apr 1;79(4):480–8.
9. Tinay I, Baltacı S, Demirdag C, Akdoğan B, Yucetas U, Simsekoglu MF, et al. Ta grade 3/high grade non-invasive bladder cancer: Should we perform a second TUR? *International Journal of Clinical Practice*. 2021 Apr 1;75(4).
10. Kilinc MF, Sonmez NC, Dalkilic A, Arisan S, Guney S. Analysis of results of recurrence and progression rates of high-grade Ta bladder cancer and comparison with results of high-grade T1. *Urologia*. 2014;81(4):237–41.
11. Cumberbatch MGK, Cox A, Teare D, Catto JWF. Contemporary occupational carcinogen exposure and bladder cancer. *JAMA Oncology*. 2015;1(9):1282–90.
12. Carta A, Pavanello S, Mastrangelo G, Fedeli U, Arici C, Porru S. Impact of occupational exposures and genetic polymorphisms on recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(8).
13. Selinski S, Bürger H, Blaszkewicz M, Otto T, Volkert F, Mormann O, et al. Occupational risk factors for relapse-free survival in bladder cancer patients. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues [Internet]*. 2016;79(22–23):1136–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/15287394.2016.1219606>
14. Lebre T, Bohin D, Kassardjian Z, Herve JM, Molinie V, Barre P, et al. Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guerin instillations. *Journal of Urology*. 2000;163(1):63–7.
15. Matsumoto K, Kikuchi E, Horiguchi Y, Tanaka N, Miyajima A, Nakagawa K, et al. Late Recurrence and Progression in Non-muscle-invasive Bladder Cancers After 5-year Tumor-free Periods. *Urology [Internet]*. 2010;75(6):1385–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2009.09.088>
16. Gontero P, Gillo A, Fiorito C, Oderda M, Pacchioni D, Casetta G, et al. Prognostic factors of “High-Grade” Ta bladder cancers according to the WHO 2004 classification: Are these equivalent to “High-Risk” non-muscle-invasive bladder cancer? *Urologia Internationalis*. 2014;92(2):136–42.
17. Quhal F, D’Andrea D, Soria F, Moschini M, Abufaraj M, Rouprêt M, et al. Primary Ta high grade bladder tumors: Determination of the risk of progression. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2021;39(2):132.e7-132.e11.
18. Divrik RT, Ahin AF, Yildirim Ü, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: A prospective randomised clinical trial. *European Urology*. 2010;58(2):185–90.
19. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *Journal of Urology [Internet]*. 2016;196(4):1021–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.06.049>
20. Taoka R, Matsuoka Y, Kohashiguchi K, Miura T, Tohi Y, Miyauchi Y, et al. Impact of second transurethral resection on recurrence in patients with high-grade Ta bladder cancer. *International Journal of Urology*. 2020;27(12):1130–5.