Bölüm
10

MESANE KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETYOPATOGENEZİ

Duriye ÖZTÜRK

EPİDEMİYOLOJİ

Mesane karsinomu genitoüriner sistemin en sık görülen ikincil karsinomudur. Dünyada hastaların büyük çoğunluğu yüzeysel erken evrede tanı alır ve hastaların %20-40'da kasa invaze yada daha ileri evrede tanı alır(1). Tanı TURBT (Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu) ile transüretral yoldan kas tabakasını da içerecek şekilde yapılan rezeksiyondan patolojik örneklerin değerlendirilmesi ile tanı konur. Semptom olarak erken evrede %75 makroskobik hematüri, %25 idrar yapma bozuklukları ile saptanır iken , ileri evre de halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı, kemik ve pelvik ağrı gibi belirtilerle ortaya çıkmaktadır. Beş yıllık sağkalım %77 dir(%96 in-situ, %69 lokalize, %34 bölgesel, %5'de uzak metastaz) (2).

Mesane kanseri Dünya da dokuzuncu en yaygın kanser olarak 2012'de 430,000 yeni vaka bildirilmiştir(3). Amerika da 81,190(62,380 erkek, 18,810 kadın) yeni mesane kanseri teşhis edilmektedir, bir periyodda 2018'de 17,240(12,520 erkek, 4,720 kadın) mesane kanserine bağlı ölüm vakası bildirilmiştir(4). Mesane kanseri, üriner sistemin en sık, genitoüriner sistemin ikinci sık görülen kanser olmakla; erkekler arasında dördüncü kadınlardada onbirinci en yaygınkanserdir(1). Amerika'da mesane kanseri altıncı yaygın görülmesine rağmen 40 yaş altı oldukça nadir görülür. Ortalama tanı yaşı 73'tür, tanı sırasında genelde komorbit hastalıklarla birliktedir(5). Birçok mesane kanseri multiple tekrarlamalarına bağlı ölüm olmaktadır. Mesane kanseri tipik olarak ileri yaşta tespit edilmekle beraber ortalama yaş erkeklerde 69 yaş, kadınlarda 71 yaştır, hastaların üçte ikisi 65 yaş altıdır (6-7). Amerikada 1975-1996 yılları arasında beş yıllık sağkalım %50 iken 1985-2005 yılları arasında %75-81 çıkmıştır(8-9). Mesane kanserine bağlı ölüm oranları birkaç Avrupa ülkesinde düşmesine rağmen bazı Avrupa ülkelerinde hala

Mesane kanseri için sigara içmiş ve aile öyküsü genetik olarak pozitif olanlarda, mesane kanseri gelişme riskini beş kat artmıştır. İsveç kanser ve aile tarihi araştırmasında mesane kanseri 65 ailede mesane kanseri olan ailelerin çocuklarında ortaya çıkmış en yüksek risk, 45 yaş altı erkek kardeşlerde X'e bağlı kalıtım olduğunu gösterdi(67). İspanyol Mesane Kanseri Çalışmasında yeni tanı almış mesane kanseri olan 1158 aile öyküsü pozitif olan hastalarda mesane kanseri riskinde anlamlı bir artış görülmedi(68).

Onkogen ve tümör baskılayıcı genlerden olan p53 tümör baskılayıcı gen, mesane tümörlerinin yarısından fazlasında TP53 geninde bir mutasyon içermektedir (16,70). P53 aşırı ekspresyonunun prognostik değerini değerlendiren 168 çalışmanın meta-analizi, genel nüks ve mortalite riski ile ilişkili olarak anlamlı olduğunu göstermiştir(71). P16 geni mesane kanseri başlangıç veya sonra ilerlemesinde rol alabilmektedir(72). Retinoblastoma geni (RB), hücre bölünme işlemini dolaylı olarak kontrol eden bir nükleer fosfoproteini kodlar. RB genindeki değişiklikler mesane kanseri progresyonu ile ilişkilendirilmiştir(73). Matris metaloproteinazlar ve folat metabolizmasında (metilen-tetrahidrofolat redüktaz ve metiyonin sentaz) yer alan genlerde bulunur(74-76).

Kanserojenlerin potansiyel kazanmak için in vivo aktivasyon gerektirir ve çeşitli metabolik yollar tanımlanmıştır. Bu metabolik basamakları düzenleyen genetik faktörler, mesleki veya çevresel maruziyetten sonra mesane kanseri gelişme riskini değiştirmeye hizmet edebilir. Bunlar arasında P450 sitokrom enzimi (CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A4), arilamin aktivasyonunun ilk basamağı olan N-hidroksile edilmiş metabolitlere N oksidasyonunda rol oynar. Bu enzimler genel popülasyonda polimorfiktir, Yüksek enzimatik aktivite seviyeleri aktif arilamin metabolitlerinin oluşumunu kolaylaştırabilir ve mesane karsinogenezine yatkınlık yapabilir(77-78). Metabolik aktivatörlerle uyumlu bir genotipli sigara içicilerin, kontrollerle karşılaştırıldığında, mesane kanseri insidansında anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (79).

Mesane kanseri kanserojenleri asetilasyonu aromatik aminleri detoksifikasyonunu iki N-asetil transferaz geni (NAT1 ve NAT2) ile yapılabilir. NAT2 enzimi polimorfiktir ve NAT2'nin aktivitesindeki farklılıklar mesane kanserinin patogenezinde risk faktörü olarak gösterilmişti. İki değiştirilmiş NAT2 alleli olan "yavaş" asetilatörler, sigara dumanına veya mesleki aromatik aminlere maruz kaldıklarında mesane kanseri için yüksek risk altında olduğu görünmektedir(80).

Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90
2. Rabbani F, Perrotti M, Russo P, Herr HW. Upper-tract tumors after initial diagnosis of bladder cancer:argument for long-term surveillance. J Clin Oncol 2001;19-94

3. Torre LA, Bray F, Siegel RL. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015; 65:87
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30
5. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. NIH NCI: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; 2017
6. Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. Cancer 1995;75:316
7. Scosyrev E, Noyes K, Feng C. Sex and racial differences in bladdercancer presentation and mortality in the US. Cancer 2009;115:68–74
8. Jemal A, Murray T, Ward E. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005; 5:10
9. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60:277
10. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Mechanisms of disease: The epidemiologyof bladder cancer. Nat Clin Pract Urol 3:327–340, 2006.
11. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 49:33–64, 1999
12. Schulz MR, Loomis D. Occupational bladder cancer mortality among racial and ethnic minorities in 21 states. Am J Ind Med 2000; 38:90
13. Augustine A, Hebert JR, Kabat GC, et al: Bladder cancer in relation to cigarette smoking. Cancer Res 48:4405–4408, 1988
14. Kang CH,Yu TJ, Hsieh HH. The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Cancer 2003;98:1620
15. Lindgren D, Gudjonsson S, Jee KJ. Recurrent and multiple bladder tumors show conserved expression profiles. BMC Cancer 2008;8:183.
16. Hartman A, Schlake G, Zaak D, Occurence of chromosome 9 and p53 alternations in multifocal dysplasia and carcinoma in situ of human urinary bladder. Cancer Res 2002;62:809
17. Hafner C, Knuechel R, Stoehr R, Hartmann A. Clonality of multifocal urothelial carcinomas:10 years of molecular genetic studies. Int J Cancer 2002;101:1
18. Knowles MA: What we could do now: Molecular pathology of bladder cancer. Mol Pathol 54:215–221, 2001
19. Sidransky D, Forst P, Von Eschenbach A, Clonal origin of bladder cancer. N Engl J Med 1992;326:737
20. Louhelainen J, Wijkström H, Hemminki K. Allelic losses demonstrate monoclonatity of multifocal bladder tumors. Int J Cancer 2000;87:22
21. Kogevinas M, t Mannetje A, Cordier S, Occupation and bladder cancer among men in western Europe. Cancer Causes Control 2003;14:907
22. Vines P, Pirastu R. Aromatic amines and cancer. Cancer Causes Control 1997;8:346
23. Steinec G, Plato N, Norell SE Urothelial cancer and some industryrelated chemicals: an evaluation of epidemiologic literature. Am J Ind Med 1990;17:371
24. Hinotsu S, Akaza H, Miki T, Bladder cancer develops 6 years earlier in current smokers: analysis of bladder cancer registry data collected by the cancer registration committee of the Japanese Urological Association. Int J Urol 2009;16:64
25. Freedman ND, Abent CC, Caporaso NE, Impact of changing US cigarette smoking patterns on incident cancer: risks of 20 smoking-related cancers among the women and men of the NIH-AARP cohort. Int J Epidemiol 2016;45:846
26. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Association between smoking and risk of bladder cancers among men and women. JAWA 2011;306:737
27. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, 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;70:458
28. Michaud DS, Clinton SK, Rimm EB, Risk of bladder cancer by geographic region in a U.S. cohort of male health professionals. Epidemiology 2001;12:719
29. Hoffman D, Masuda Y, Wynder EL, Alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine in cigatette smoke. Nature 1969;221:255
30. Hecht SS. Cigarette smoking:cancer risks, carcinogens, and mechanisms. Langenbecks Arch Surg 2006;391:603

31. Pietzak EJ, Mucksavage P, Guzzo TJ, Malkowicz SB. Heavy Cigarette Smoking and Aggressive Bladder Cancer at Initial Presentation. Urology 2015; 86:968
32. Chen CH, Shun CT, Huang KH. Stopping smoking might reduce tumour recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int 2007;100:281–286
33. Skipper PL, Tannenbaum SR, Ross RK, Nonsmoking-related arylamine exposure and bladder cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:503
34. Jiang X, Yuan JM, Skipper PL, Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County. Cancer Res 2007;67:7540–7545
35. Gaertner RR, Trpeski L, Johnson KC, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. A case-control study of occupational risk factors for bladder cancer in Canada. Cancer Causes Control 2004;15:1007
36. Smailyte G, Kurtinaitis J, Anderson A, Mortality and cancer incidance among Lithuanian cement producing workers. Occup Environ Med 2004;61:529
37. Zeegers MP, Swaen GM, Kant I, Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. Occup Environ Med 2001;58:590
38. Youakim S, Risk of cancer among firefighters:a quantitative review of selected malignancies. Arch Environ Occup Health 2006;61:223
39. Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan JM, Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. Int J Cancer 2001; 91:575
40. Czene K, Tiikkaja S, Hemminki K. Cancer risks in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels. Int J Cancer 2003; 105:108
41. Villanueva CM, Fernández F, Malats N. Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. J Epidemiol Community Health 2003; 57:166
42. Tsai SM, Wang TN, Ko YC. Cancer mortality trends in a blackfoot disease endemic community of Taiwan following water source replacment. J Toxicol Environ Health A 1998;55:389
43. Smith AH, Marshall G, Roh T. Bladder, and Kidney Cancer Mortality 40 Years After Arsenic Exposure Reduction. J Natl Cancer Inst 2018;110:241
44. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK. Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. N Engl J Med 1999; 340:1390
45. Lai MN, Wang SM, Chen PC. Population-based case-control study of Chinese herbal products containing aristolochic acid and urinary tract cancer risk. J Natl Cancer Inst 2010; 102:179
46. Bhagwandeen SB: Schistosomiasis and carcinoma of the bladder in Zambia. S Afr Med J 50:1616–1620, 1976
47. Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. J Urol 1999;161:1106
48. Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse DP, Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer. Arch Phys Med Rehabil 2002;83:346
49. Magee PN, Barnes JM. Carcinogenic nitroso compounds. Adv Cancer Res 1967;10:163
50. Schoppmann SF, Birner P, Stöckl J. Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. Am J Pathol 2002;161:947
51. Leibovici D, Grossman HB, Dinney CP, et al. Polymorphisms in inflammation genes and bladder cancer: from initiation to recurrence, progression, and survival. J Clin Oncol 2005; 23:5746
52. Li N, Yang L, Zhag Y. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis: J Infect Dis 2011;204:217
53. Castellan M, Gosalbez R, Perez-Brayfield M. Tumor in bladder reservior after gastrocystoplasty. J Urol 2007;178:1771
54. Soergel TM, Cain MP, Misseri R. Transition cell carcinoma of the bladder following augmentation cystoplasty for the neuropathic baldder. J Urol 2004;172:1649
55. Kleimerman RA, Boice JD, Storm HH. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An İnternational cancer registries study. Cancer 1995;76:442
56. Travis LB, Curtis RE, Storm H. Risk of second malignant neoplasms among long term survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1429

57. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. J Urol 2005;174:107–110
58. Shah SK; Lui PD, Baldwin DD, Ruckle HC. Urothelial carcinoma after external beam radiation therapy for prostat cancer. J Urol 2006;175:2063
59. Yee DS, Shariat SF, Lowrance WT. Impact of previous radiotherapy for prostate cancer on clinical outcomes of patients with bladder cancer. J Urol 2010;183:1751
60. Tallar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. Ann Intern Med. 1996;124:477
61. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst 1995; 87:524–530
62. O'Keane JC Carcinoma of the urinary bladder after treatment with yclophosphamide. N Eng J Med 1988;319:871
63. Habs MR, Schmahl D. Prevention of urinary bladder tumors in cyclophosphamide treated rats by additional medication with the uroprotectors sodium 2-mercaptoethane sulfonate(mesna) and disodium 2,2'dithio-bis-ethane sulfonate(dimesna). Cancer 1983;51:606
64. McCredie M, Stewart JH, Ford JMl: Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. Br J Urol1983;55:220–224
65. Fortuny J, Kogevinas M, Zens MS, Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. BMC Urol 2007; 7:13
66. Martin C, Leiser CL, O'Neil B. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. J Natl Cancer Inst 2018;110:527
67. Plna K, Hemminki K. Familial bladder cancer in the National Swedish Family Cancer Database. J Urol 2001;166:2129
68. Murta-Nascimento C, Silverman DT, Kogevinas M. Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16:1595
69. Chern HD, Becich MJ, Persad RA. Clonal analysis of human recurrent superficial bladder cancer by immunohistochemistry of P53 and retinoblastoma proteins. J Urol.1996;156(5):1846–1849.
70. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S: Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. J Clin Oncol 2011; 29(25):3443–3449.
71. Malats N, Bustos A, Nascimento CM: P53 as a prognostic marker for bladder cancer: A meta-analysis and review. Lancet Oncol 2005; 6:678–686.
72. Shariat SF, Tokunaga H, Zhou J. p53, p21, pRB, and p16 expression predict clinical outcome in cystectomy with bladder cancer. J Clin Oncol 2004;22:1014–1024.
73. Cote RT, Dunn MD, Chatterjee SJ: Elevated and absent pRb expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53. Cancer Res 1998; 58:1090–1094.
74. Kader AK, Shao L, Dinney CP: Matrix metalloproteinase polymorphisms and bladder cancer risk. Cancer Res 2006; 66:11644–11648.
75. Lin J, Spitz MR, Wang Y. Polymorphisms of folate metabolic genes and susceptibility to bladder cancer: a case-control study. Carcinogenesis 2004;25:1639.
76. Papathoma AS, Petraki C, Grigorakis A. Prognostic significance of matrix metallo proteinases 2 and 9 in bladder cancer. Anticancer Res 2000;20:2009
77. Clayson D. Working hypothesis for the mode of carcinogenesis of aromatic amines.Br J Cancer 1953;7:460-471.
78. Radomski JL, Brill E. Bladder cancer induction by aromatic amines: role of N- hydroxy metabolites .Science 1970;167:992-993.
79. Risch A, Wallace DM, Bathers S. Slow N-acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer. Hun Mol Genet 1995;4(2):231-236.
80. Okkels H, Sigsgaard T, Wolf H, Autrup H. Arylamine N-acetyltransferase 1 (NAT1) and 2(NAT2) polymorphisms in susceptibility to bladder cancer: the influence of smoking. Caner Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:225