

T.C
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

MESANE KANSERLİ HASTALARDA RİSK KONTROLU
SORGULAMASININ (RİSIKOCHECK®) PROGNOTİK ÖNEMİ

Dr. Abdülkadir YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN

ZONGULDAK

2010

TEZ ONAY TUTANAĞI

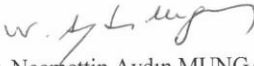
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

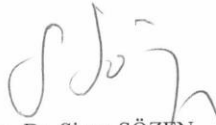
Tez Başlığı : Mesane Kanseri Hastalarda Risk Kontrolü Sorgulamasının (RİSİKÖCHECK) Prognostik Önemi

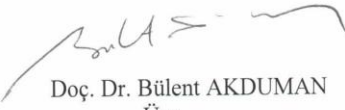
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Abdülkadir YILDIZ

Tez Savunma Tarihi: 10/11/2010

Tez Danışmanı : Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN

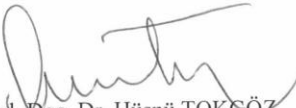

Prof. Dr. Necmettin Aydın MÜNGAN
Jüri Başkanı


Doç. Dr. Sinan SÖZEN
Üye

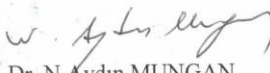

Doç. Dr. Bülent AKDUMAN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Bülent EROL
Üye




Yrd. Doç. Dr. Hüsnü TOKGÖZ
Üye

UYGUNDUR
10/11/2010


Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN
Dekan

ÖNSÖZ

Üroloji uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmemi sağlayan, bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren, bundan sonraki meslek hayatımda da değerli fikirlerinden destek bulacağım tez danışmanım, çok değerli hocam, Üroloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr. Aydın Mungan'a; bu süreçte devamlı destek, ilgi ve yardımlarını gördüğüm değerli sayın hocalarım Doç.Dr. Bülent AKDUMAN, Yrd.Doç.Dr. Bülent EROL ve Yrd.Doç.Dr. Hüsnü TOKGÖZ'e;

Tezimin hazırlanması sırasındaki destekleri için Patoloji Anabilim Dalı'ndan Yrd.Doç.Dr. Sibel BEKTAŞ'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr. Vildan Sümbüloglu ve tezimin istatistik çalışmaları boyunca yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi Firuzan KÖKTÜRK'e; Ürolojideki birçok pratik yaklaşımı öğrendiğim, dürüstlüğü ve insan ilişkileri yönleriyle örnek aldığım, kıdemlim Uz.Dr. Gürdal BOZDOĞAN'a, 4 yılı aşkın süre ile birlikte çalıştığım ve deneyimlerini benimle paylaşan Uz.Dr. Mustafa ATAK'a, birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. İbrahim DÖNMEZ, Dr. Tuğrul TÜRKER, Dr. Ersöz AKYÜREK, Dr. Ali Rıza ŞİMŞEK, Dr. Reha GİRGİN, Dr. Buğra KARAKAŞ ve Dr. Okan YAVUZALP'e;

Asistanlık eğitimim ve hayatımın her anında desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve bana gösterdikleri özveriden dolayı canım eşim Selda'ya ve biricik oğlum Ahmet Eren'e sonsuz tesekkür ederim.

Dr. Abdülkadir YILDIZ

ZONGULDAK, 2010

ÖZET

Yıldız A., Mesane Kanserli Hastalarda Risk Kontrolü Sorgulamasının (RISIKOCHECK®) prognostik önemi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Tezi. Zonguldak, 2010.

Mesane kanserli hastaların yaklaşık %75-85'inde hastalık mukoza (evre Ta-CIS) veya submukozaya (evre T1) sınırlı olup kasa invaze olmayan mesane kanseri olarak adlandırılırken geri kalan %20-25 lik kısım ise kasa invaziv mesane kanserleridir. Ancak risk faktörleri tüm mesane kanserleri için geçerlidir.

Bu risk faktörleri ürotelial karsinojenlere mesleki temas (aromatik aminler, baskı demir-aluminyum, boya, gaz, katran endüstrileri) ve sigara kullanımıdır. Bu epidemiyolojik bilgiler ışığında belirlenen ve mesane kanseri oluşum riskinin değerlendirildiği risikocheck (RC) adlı bilgisayar yazılım programı geliştirilmiştir (Ek 2). RC'de hastalar düşük, orta ve yüksek olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmamızda 8 yıllık süre boyunca takip ettiğimiz aynı evre ve aynı grade de olan mesane kanserli hastalarda RC sorgulamasında belirlenen risk düzeyi ile hastalığın prognozu arasında bir ilişkinin olup olmadığının tespiti amaçlanmıştır.

Bu çalışmada Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 2002-2009 yılları arasında birincil veya tekrarlayan evre Ta-T1(TNM evreleme sistemi, 2002), grade 1-3 (Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, 1973) kasa invaze olmayan mesane tümörü tanılı 77'si erkek 5'i kadın, yaş ortalamaları 65.4 ± 12.3 olan toplam 82 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan hastalarda takip süreleri 6-84 ay arasında değişmekteydi ve RC'e göre düşük riskli 25, orta riskli 29, yüksek riskli 28 hasta tespit edildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde tümör evresi ile RC arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.007$), tümörün grade'i ile RC arasındaki ilişki ise anlamlı bulunmamıştır ($p=0.835$). RC ile ilerleme arasındaki ilişki ($p=0.005$) ve nüks arasındaki ilişki ($p=0.041$) anlamlı bulunmuştur. İlerleme ve nükse kadar geçen süre ile RC arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Sırası ile $p=1.00$ ve $p=0.566$). Nüks sayısı ile RC arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır ($p=0.415$). Prongostik faktörler kullanılarak belirlenen risk grupları ile RC arası ilişkiye bakıldığında anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0.004$).

Sonuç olarak; tümörün grade'i, ilerleme ve nükse kadar geçen süresi ile RC riski artışı anlamsız bulunurken tümörün evresi, ilerlemesi, nüks etmesi ve belirlenen risk grupları ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda risikochek ile hastalığın prognozu arasında bir ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, risikochek, prognoz

ABSTRACT

Yıldız A., The Prognostic Value of Risk Control Questionnaire (RISIKOCHECK®) in Patients With Bladder Cancer, Zonguldak Karaelmas University Medical Faculty, Thesis of Urology. Zonguldak, 2010.

The disease is limited to mucosa (Ta-CIS stage) or submucosa (T1 stage) and is designated as non-muscle-invasive bladder cancer in about %75-85 patients with bladder cancer, the remnant portion of %20-25 is muscle-invasive bladder cancer. However, the risk factors apply to all the bladder cancers.

These risk factors include occupational contact with urothelial carcinogens (aromatic amines, iron-aluminium processing, industries of paint, gas, tar) and use of cigarette. A computer software programme named risikocheck (RC) in which bladder cancer development is determined in the light of this epidemiologic information and risk of bladder cancer development is evaluated was developed (annex 2). In RC, patients are divided into 3 groups as low, medium and high risk. In our study, it was aimed to determine whether there was a correlation between the prognosis of the disease and risk level which had been determined with the RC questionnaire in the patients with bladder cancer who were at same stage and grade and had been followed up for 8 years.

In this study, 77 men, 5 women with non-muscle-invasive bladder cancer, grade 1-3 (World Health Organisation Classification, 1973), primary or recurrent stage Ta-T1 (TNM staging system, 2002) totally 82 patients with mean age 65.4 ± 12.3 were examined retrospectively. The follow up periods of the patients varied from 6 to 84 months and according to RC, 25 patients with low risk, 29 patients with medium risk and 28 patients with high risk were determined. When the obtained data was evaluated statistically, correlation between the tumour stage and RC was found to be statistically significant ($p=0.007$), whereas the correlation between the grade and RC was not found to be statistically significant ($p=0.835$). The correlations between RC and progress ($p=0.005$) and RC and recurrence ($p=0.041$) are found to be significant. Regarding between the interval until progress and recurrence and RC, correlation was not found to be statistically significant ($p=1.00$ and $p=0.566$ respectively). The correlation between the number of recurrence and RC was not found significant

($p=0.415$). When the correlation between the risk groups determined according to prognostic factors and RC, it was found to be significant ($p=0.004$).

Consequently, while tumour's grade, interval until progress and recurrence and RC risk increase were found to be insignificant, its correlation with tumour's stage, progress, recurrence and determined risk groups was found to be significant. In our study, it was concluded that there might be a correlation between the risikocheck and prognosis of the disease.

Keywords: Bladder cancer, risikocheck, prognosis

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİL DİZİNİ.....	xiii
TABLO DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etyoloji Ve Risk Faktörleri.....	3
2.2.1. Genetik yatkınlık	4
2.2.2. Mesleki ve çevresel karsinogenler	4
2.2.3. Triptofan metabolitleri	4
2.2.4. Sigara kullanımı	4
2.2.5. Pelvik radyasyon	5
2.2.6. Kronik irritasyon ve enfeksiyonlar	5
2.2.7. Siklofosamid ve busulfan	5
2.2.8. İlaçlar.....	6
2.2.9. Gıda maddeleri.....	6
2.3. Moleküler Biyoloji ve Patogenez	6
2.4. Patoloji	7
2.4.1. Epiteyal hiperplazi ve metaplazi	7
2.4.2. Displazi.....	8
2.4.3. İnverted papillom	8
2.4.4. Nefrojenik adenom.....	8
2.4.5. Vezikal lökoplaki	8
2.4.6. Psödosarkom (postoperatif iç hücreli nodül).....	9
2.4.7. Üretelyal karsinom	9

2.4.8. Mezenkimal tümörler	11
2.4.9. Mesanenin metastatik tümörleri.....	11
2.5. Mesane Tümörlerinin Yayılımı	11
2.5.1. Lokal yayılım.....	11
2.5.2. Metastatik yayılım.....	12
2.5.3. İmplantasyon.....	12
2.6. Evreleme	13
2.7. Derecelendirme	13
2.7.1. Papilloma (grade 0)	14
2.7.2. İyi differansiye tümörler (grade I, low grade)	14
2.7.3. Orta derecede diferansiye tümörler (grade II)	14
2.7.4. Kötü differansiye tümörler (grade III, high grade)	15
2.8. Klinik Ve Tanı.....	16
2.8.1. Semptomlar.....	16
2.8.2. Fizik muayene.....	16
2.8.3. Görüntüleme	17
2.8.4. İdrar sitolojisi.....	18
2.8.5. Yeni testler.....	18
2.8.6. Sistoskopi ve tümörün transüretal rezeksiyonu (TUR-Tm)	19
2.8.7. Floresan sistoskopi.....	20
2.9. Ayırıcı Tanı	20
2.10. Mesane Tümörlerinin Doğal Seyri	20
2.11. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörlerinde Nüks ve İlerlemenin Öngörülmesi.....	21
2.12. Tedavi	23
2.12.1. Transüretal rezeksiyon	23
2.12.2. Lazer vaporizasyon	24
2.12.3. İntravezikal tedaviler.....	24
2.12.4. İnvaziv mesane tümörlerinde tedavi	26
2.12.5. Metastatik tümörlerde tedavi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	28

4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45
8. EKLER	51
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	51
Ek 2: Riskocheck Sorgulama Formu.....	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

RC	: Risikochek
CIS	: Karsinoma In situ
UICC	: International Union Against Cancer
AJC	: American Joint Commission
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
IVP	: İntravenöz pyelografi
TUR-Tm	: Tümörün Transüretral Rezeksiyonu
BPH	: Bening Prostat Hipeplazisi
BCG	: Bacille Calmette-Guerin

ŞEKİL DİZİNİ

Sekil

Sayfa

Şekil 1: Kasa invaze olmayan mesane kanserinde tedavi	25
Şekil 2: RC sınıflaması	30
Şekil 3: Düşük Risk RC hastalarında tümör grade'inin evrelere göre dağılımı	31
Şekil 4: Orta Risk RC hastalarında tümör grade'inin evrelere göre dağılımı	33
Şekil 5: Yüksek Risk RC hastalarında tümör grade'inin evrelere göre dağılımı	34

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: TNM Evrelemesi.....	13
Tablo 2: Mesane tümörü ayırıcı tanısı	20
Tablo 3: Kasa invaze olmayan mesane kanserinde risk grupları	22
Tablo 4: Nüks ve İlerleme skorlarının hesaplanmasında kullanılan değerler	22
Tablo 5: Skora göre nüks ve ilerleme olasılığı	23
Tablo 6: Riskocheck ile patoloji arası ilişki	31
Tablo 7: Düşük riskli RC hastalarında tümörlerin evre ve grade dağılımı	32
Tablo 8: Orta riskli RC hastalarında tümörlerin evre ve grade dağılımı	33
Tablo 9: Yüksek riskli RC hastalarında tümörlerin evre ve grade dağılımı	35
Tablo 10: İlerleme-nüks-RC arası ilişki.....	36
Tablo 11: İlerleme ve nükse kadar geçen süre ile RC arası ilişki.....	37
Tablo 12: Nüks sayısı ile RC arası ilişki.....	37
Tablo 13: Tümör riski ile RC riski arası ilişki.....	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane tümörleri ürogenital sistem tümörleri içinde dünyada 2. sıklıkta iken ülkemizde ilk sırada yer almakta olup mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır (1). Mesane kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde 4. , kadınlarda 8. sıklıkta görülür. Ürogenital kanserler içinde ise prostat kanserinden sonra 2. sırada görülür (1).

Mesane kanserleri kasa invaze olmayan, kas invaziv, metastatik olmak üzere 3 temel başlık altında incelenebilir. Mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı değişici epitel hücreli (üroepitelyal), %1-7'si skuamoz hücreli, %2'den azı ise adenokarsinomdur. Mesane üroepitelyal tümörü nedeniyle ilk kez başvuran hastaların, mevcut kanserlerinin %70-80'i epitele ve subepitelyal konnektif (lamina propria) dokuya sınırlı iken, diğer hastalarda kas ve perivezikal doku invazyonu da saptanmaktadır (2, 3). İnvaziv hastalığı olan hastaların da yaklaşık yarısında metastatik hastalık bulunmakta veya daha sonra ortaya çıkmaktadır (3). Buna karşın kasa invaze olmayan mesane tümörü tanısı alan hastaların %7-8 gibi küçük bir bölümünde kanser invaziv veya metastatik nitelik kazanarak ilerleyebilmektedir (2).

Mesane kanseri aslında bir ileri yaş hastalığıdır. Kırk yaş altında nadir görülen mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı 60 yaş ve üstündedir. Son 50 yılda endüstriyel ve çevresel karsinojenlerin artışıyla birlikte mesane tümör insidansında artma, görülme yaşında ise gençleşme gözlenmiştir (2, 4).

Mesane kanseri hücrelerinin anaplazisini gösteren gradedeki ve tümör invazyon, lenf nodu tutulumu ve metastazı gösteren evredeki artışı ilerleme olarak tanımlanırken, uygulanan tedavi sonrası aynı ya da farklı nitelik ve lokalizasyonda tümör yenilenmesi nüks olarak tanımlanmaktadır (2). Kasa invaze olmayan tümörlerin transüretal olarak başarılı rezeksiyonuna rağmen %70 oranında nüks ve %10-30 oranında da invaziv kansere ilerleme izlenebilmektedir (3).

Mesane kanseri ile ilgili risk faktörleri 2 ana başlık altında toplanmakta olup bunlar ürotelial karsinojenlere mesleki temas (aromatik aminler, baskı-demir-aluminyum, boya, gaz, katran endüstrileri) ve sigara kullanımıdır (5). Bu risk faktörlerinin birlikte değerlendirildiği ve kişisel risk faktörleri olan cinsiyet ve yaşın

da eklendiği RC ‘de mesane kanseri gelişim riski düşük, orta, yüksek olarak sınıflandırılmıştır.

Biz bu çalışmada; Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji Anabilim Dalı'nda aynı evre ve gradedeki kasa invaze olmayan mesane tümörlü hastaların evresi, grade'i, ilerleme ve nüksü, ilerleme ve nükse kadar geçen süresi, nüks sayısı, belirlenen risk grupları ile RC sınıflaması arasındaki ilişkiyi araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Mesane kanseri tüm kanserler içinde %6.2 oranı ile erkeklerde 4.sıklıkta, %2.5 oranı ile de kadınlarda 8. sıklıkta görülür (1, 3, 4). Ülkemizde güvenilir istatistiksel verilerin yetersizliğine karşın dünya ortalamasının üzerinde mesane kanser insidansı olduğu düşünülmektedir (1). Mesane kanserindeki cinsiyete dayalı insidans farkının nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır (2). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre mesane tümörü erkeklerde kadınlardan 2.5 kattan daha fazla görülmektedir (1,3). Ancak bu oran genetik özelliklerin farklılıklarına bağlı olarak bölgelere ve ülkelere göre değişkenlik göstermektedir (1, 2, 3). Ülkemizde yapılan istatistiklere ve klinik gözlemlere göre erkek/kadın oranı İtalya'daki oranlarla benzer olarak 7/1 olarak bulunmuştur (1).

Mesane kanseri aslında bir ileri yaş hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama tanı konulma yaşı 72'dir. Kırk yaş altında nadir görülen mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı 60 yaş ve üstündedir. Son 50 yılda endüstriyel ve çevresel karsinogenlerin artışıyla birlikte mesane tümör insidansında artma, görülme yaşında ise gençleşme gözlenmiştir (2, 3).

Mesane tümörlerinin ülkemizde daha çok Karadeniz Bölgesi'nde görüldüğü belirtilmişse de; son yıllardaki istatistiklerle bunu İç Anadolu ve Ege Bölgesi ile paylaşmaktadır. Bu bölgelerdeki mesane tümörü insidansı Doğu ve Güney Doğu Anadolu Bölgeleri'ne göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (1).

2.2. Etyoloji Ve Risk Faktörleri

Pek çok etken mesane kanseri oluşumuna neden olmaktadır. Bu etkenler şu şekilde sıralanabilir:

2.2.1. Genetik yatkınlık

Çok büyük önemi yoktur. Bazı ailelerde sık gözlenmesi genetik yatkınlıktan ziyade aile bireylerinin aynı risk faktörlerine maruz kalmasındandır (1, 6).

2.2.2. Mesleki ve çevresel karsinojenler

Mesane tümörü açısından boya, gaz, deri, lastik ve petrokimya tesislerinde çalışanlar, rafineri işçileri, lağım işçileri ve laboratuvar teknisyenleri gibi eksojen karsinojenlerle temasta bulunanlar risk altındadırlar. Amino kökenli aromatik hidrokarbon, klorize alifatik hidrokarbonlar (kömür tozu), beta-naftilamin, 2-naftilamin, benzidin, ksenilamin, 4-nitro-difenil, 4-aminobifenil, 2-asetil aminofluoran gibi endüstride kullanılan maddelerin kimyasal karsinojen olduğu gösterilmiştir (1, 2, 4).

2.2.3. Triptofan metabolitleri

Alfa-Aminofenol, kynurenin ve türevlerinden oluşur. Mesane kanserli hastaların idrar triptofan metabolit seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur (1).

2.2.4. Sigara kullanımı

Sigara günümüzde tüm mesane kanserlerinin %30-50'sinden sorumludur (2). Sigara içenlerde içmeyenlere göre kanser gelişme riski 4 kat daha fazladır (3). Kanser riski içilen sigaranın sayısı, içilen süre ve dumanın inhalasyon miktarıyla ilişkilidir. Sigaranın bırakılması kanser riskini 1-4 yıl içinde %30 oranında azaltır (2, 4). Sigaranın mesane kanseri yapıcı etkisi cinsiyetten bağımsızdır (2). Sigara içinde bulunan mesane tümörü oluşumundan sorumlu karsinojenler tam olarak aydınlatılamamakla birlikte nitrozaminler, beta-naftilamin ve özellikle de 4-aminobifenil bilinen önemli maddelerdir (1, 2, 4, 7). Sigara içenlerin %50'sinde üriner karsinojenik triptofan metabolitlerinin idrarla atılımı artmaktadır (1). Sigara içenler ile içmeyen mesane kanserli hastalar değerlendirildiğinde p53 gen

mutasyonlarının yer ve tipleri arasında fark gözlenmezken, mutasyon oluşumunun sigara içenlerde daha sık olduğu görülmüştür (4).

2.2.5. Pelvik radyasyon

Pelvisine uygulanan radyasyon, uygulanan doz ve süreye bağlı olarak mesane kanser riskini 2-4 kat artırır (4).

2.2.6. Kronik irritasyon ve enfeksiyonlar

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, taşlar ve uzun süre kateterizasyon epitelde skuamöz metaplazi, glandular metaplazi ve malakoplakiye neden olarak adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom gelişimine neden olabilirler. Uzun süreli üriner kateterizasyon uygulanan paraplejik hastalarda %2-10 oranında mesane kanseri geliştiği ve bunlarında %80'inin skuamöz hücreli karsinom olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ekstrofi vezikale, mesane taşı ve divertikül olgularında mesane kanseri gelişebilir (1, 4).

Schistosomia haematobium'un neden olduğu schistosomiazis epitelde metaplazik değişikliğe neden olarak skuamöz hücreli karsinom oluşumuna neden olabilmektedir.

Bakterilerden proteuslar ve E.coli mesane oluşumundan sorumlu tutulurken genitoüriner tüberkülozda mesane kanser riskinin arttığı bildirilmiştir (1, 8).

Human Papilloma Virüs (HPV)'ün mesane kanserindeki rolü pek çok çalışma grubunca incelenmiş ve çok çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmalar HPV ile kontamine mesane kanseri olgularının %2 ile %35 arasında değiştiğini göstermektedir (4).

2.2.7. Siklofosfamid ve busulfan

Kemoterapötik olarak uzun süre ve yüksek dozlarda kullanıldıklarında epitelyum DNA'da oluşan hiperplazi ve hiperkromaziye bağlı olarak mesane kanseri

oluşabilmektedir. Siklofosfamid kullanan hastalarda mesane kanser riskinin yaklaşık 9 kat arttığı bildirilmiştir (1, 4).

2.2.8. İlaçlar

Anilin boyalarıyla kimyasal açıdan benzerlik gösteren fenasetinin uzun süreli yüksek dozlarda kullanımı (10 yıllık sürede 5-15 kg) renal pelvis ve mesane transizyonel hücreli karsinom riskini arttırdığı gösterilmiştir (1, 4).

2.2.9. Gıda maddeleri

Allen ilk kez 1957'de yapay tatlandırıcıların karsinojenik etkilerinden söz etmiştir. Sakarin ve siklamidin etkileri tartışmalı olmakla birlikte uzun süreli yüksek doz kullanımda tümör oluşabilmektedir. Yağ ve kolesterolde zengin diyetle beslenmenin, aşırı çay ve kahve tüketiminin mesane tümör riskini arttırdığı öne sürülmektedir (1, 4).

2.3. Moleküler Biyoloji ve Patogenez

Değişici epitel hücre kanserlerinin %70-80'i kasa invaze olmayan tümörlerdir. Bunların büyük çoğunluğu nüks göstermekle birlikte kasa invaze olmayan kalır, ancak %20-30'u invazyon gösterir (1).

Neoplazm, gen mutasyonları sonucu hücrelerin anormal ölçüde ve kontrolsüz olarak büyümesidir. Ürotelyumdaki neoplastik gelişim çok aşamalı bir süreçtir. Bir karsinojen tek bir normal hücrenin DNA'sında değişikliğe ve sonrasında malign hücre transformasyonuna neden olabilir. Bazı promotör ajanlar hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak hücrelerin transformasyonuna neden olurlar. Genelde malign bir fenotip gelişmesi için multipl mutasyonlar gerekir (1).

Ürotelyal tümörlerin gelişimi çok aşamalı bir olaydır. İlk aşamada epitelyal hiperplazi vardır. Bu hücre tabakalarının nükleer veya yapısal anormallik olmaksızın çoğalmasındır. Daha sonraki aşamada metaplastik değişiklikler vardır. Burada değişici epitelyumun matür glandüler, tübüler veya skuamöz epitele dönüşmesi söz

konusudur. Genelde mesane tümörlerinin gelişimi böyle bir sıra izlemekle birlikte bazen normal veya hiperplazik epitelden direk olarak da tümör gelişebilir (1).

Bu aşamadan sonra kanser kasa invaze olmayan kalabileceği gibi invaziv veya metastatik hastalığa doğru ilerleme gösterebilir. İnvazyon olması için tümör hücrelerinin bazal membrana bağlanması gereklidir. Bir hücre reseptörü olan laminin reseptörü, bazal membranda glikoprotein yapısındaki laminine yapışır. İnvazif tümör hücrelerinde laminin reseptörleri daha fazladır. Tümör hücrelerinin bazal membrana bağlandıktan sonra bazı proteazlarla membran degradasyonu olur. Hücrelerden salınan sitokinlerle hücre motilitesi artar ve invazyon gerçekleşir (1).

2.4. Patoloji

Böbrek pelvisinden üretra çıkışına kadar (distal üretra hariç) üriner sistemin iç yüzeyi değişici (transizyonel) epitel ile örtülüdür. Mesane katmanları incelendiğinde mukoza (ürotelyum, lamina propria, muskularis mukoza), muskularis propria (detrüsör kası), adventisya ve serozadan oluştuğu gözlenir. Kontrakte mesanede 5-7 hücre kalınlığında, distande mesanede 2-3 hücre kalınlığında olan ve tüm üriner sistemi örten epitel ürotelyum olarak da isimlendirilir. Ürotelyum lamina propria bazal membranı üzerinde yerleşir. Lamina propria zengin bir damar ağı içerir. Lenfatik damarlar, elastik liflerden oluşan gevşek bağ dokusu bulunur. Damar ağına yakın seyreden düzenli veya düzensiz düz kas demetleri bulunur. Bu kas demetleri muskularis mukoza'yı oluştururlar. Mesane tümör evrelemesinde bu bölgede görülen tümörler bazen kas invazyonu yapmış izlenimi vererek yanlış evrelemeye neden olabilir. Muskularis propria içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler kas demetlerini içerir. Seroza fibroelastik bir tabaka olup içinde damarlar ve sinirler bulunur. Çok sayıda yağ hücresi barındırır (2, 4, 9).

2.4.1. Epitelyal hiperplazi ve metaplazi

Epitelyal hiperplazi, nükleer ya da yapısal anormallikler olmaksızın hücre sayısında artışı ifade eder.

Üretelyal metaplazi, genellikle mesane tabanında, sıklıkla fokal alanlarda epidermoid (skuamoz) ya da glandular (adenomatöz) metaplazi gelişim şeklinde, nontransizyonel epitelyal görünümündedir. Hücrel atipiden yoksun skuamoz metaplazi ya da belirgin keratinizasyon, benign bir durumdur. Sistitis sistika, üretelyumun eozinofilik likefaksiyona uğramış şeklidir. Sistitis glandularis de sistitis sistikaya benzer, ancak farklı olarak transizyonel hücreler glandular metaplaziye uğrarlar. Sistitis glandularis adenokarsinom için bir prekürsör olabilir (4).

2.4.2. Displazi

Displazi, normal ürotelyum ve karsinoma in situ (şiddetli displazi) arasındaki epitelyal değişikliktir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli çekirdeklere sahiptir (4).

2.4.3. İnverted papillom

İnverted papillom kronik inflamasyona ya da mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı gelişen benign proliferatif bir lezyondur. Papiller çıkıntılar mesane lümeninden çok fibromuskuler stromaya doğru ilerler. inverted papillomların malign dönüşümü nadir olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte inverted papillomların transizyonel hücreli karsinoma ile birlikteliği daha sıktır (4).

2.4.4. Nefrojenik adenom

Histolojik olarak primitif renal kollektör tübüllerden kaynaklanan nadir bir lezyondur. Bu ürotelyumun travmaya, enfeksiyona ya da radyoterapiye metaplastik bir cevabı olup, sıklıkla dizüri ve pollaküriyle birlikte (4).

2.4.5. Vezikal lökoplaki

Lökoplaki belirgin keratinizasyon, aşağıya doğru büyüyen çıkıntılar (akontozis), sellüler atipi ve displazi ile karakterize bir metaplazidir. Normal ürotelyumun zararlı

uyarana cevabı olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır ve genel olarak hastaların %20'sinde skuamöz hücreli karsinomaya ilerleyebilen premalign bir lezyon olarak kabul edilmektedir (4).

2.4.6. Psödosarkom (postoperatif iğ hücreli nodül)

Postoperatif iğ hücreli nodül mesane sarkomuna benzeyen nadir bir lezyondur. Alt üriner sistem girişimi ya da enfeksiyonundan bir kaç ay sonra iğ hücrelerinin reaktif proliferasyonu ile oluşur (4).

2.4.7. Üretelyal karsinom

Değişici epitel hücreli karsinom (transisyonel hücreli karsinom): Mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı değişici epitel hücreli karsinomdur. Bu kanserler, epitel hücre tabakaları sayısında artış, mukozanın papiller katlanmaları, hücre polaritesinin kaybı, bazaldan yüzeye anormal hücre olgunlaşması, dev hücreler, nükleer sıkışıklık, artmış çekirdek/sitoplazma oranı, kromatinde fazlalaşma şeklinde histopatolojik yapı gösterirler. Bu tablo enflamatuvar, reaktif veya rejeneratif bazı durumlarda da aynı şekilde gözlenebilir (4).

Değişici epitel hücreli karsinomlar; papiller, infiltratif, nodüler, mikst ya da intraepitelyal (karsinoma in situ) şekilde görülebilir. En sık olarak trigon ve mesane tabanı bölgesinde yerleşmesine rağmen mesane içinde herhangi bir yerde gelişebilir. Değişici epitel hücreli karsinomların %70'i papiller, %10'u nodüler, %20'si mikst halde bulunur (4).

Mesane tümöründe tümörün grade'i ve evresi arasında güçlü bir bağlantı bulunmaktadır. Buna göre iyi ve orta derece diferansiye tümörler kasa invaze olmayan olmaya meyilli iken, az diferansiye olanlar daha çok kas invaziv tiptedir (4).

Karsinoma in situ (Cis): Kasa invaze olmayan, intraepitelyal ve anaplastik bir değişici epitel hücreli karsinomdur. Sistoskopik olarak eritematöz, kadife gibi yamalı bohça şeklinde görülür. Histolojik olarak az diferansiye transisyonel hücreler epiteli kuşatmıştır. Üç değişik tipte görülür:

Tip 1: Papillom kenarında bir odaktır. Sıklığı %26-40'dır.

Tip 2: Papiller tümörün uzağında alınan biyopsilerde Cis vardır.

Tip 3: Multipl papiller tümöre ilaveten Cis varlığı ya da salt çok odaklı Cis varlığıdır. İnfiltrasyon sıklığı %50-80'dir (1).

Cis asemptomatik olabileceği gibi dizüri, pollaküri, acil işeme hissi gibi şiddetli semptomlarla da seyredebilir. Tümör hücrelerinin zayıf tutunmaları nedeniyle idrarın sitopatolojik çalışmalarında %80-90 olguda pozitif sonuç alınır. Erkeklerde daha sık görülür. Cis nadiren iyi diferansiye kasa invaze olmayan mesane kanserli olgularla birliktelik gösterse de, %25 veya daha fazla oranda yüksek gradeli kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde görülür. Yüksek oranda Cis ve derin kas invazyonu olan mesane kanserinin her ikisinde de p53 geninin delesyon ve/veya mutasyonu ile birlikte bu gene bağlı protein ürünlerinde de değişiklikler görülmektedir. Bu Cis'in invaziv mesane kanserinin başlangıç lezyonu olduğu konusundaki tartışmayı desteklemekle kalmaz, aynı zamanda p53 anormalliklerinin nadiren görüldüğü düşük gradeli papiller tümörlerin başlangıcı olma olasılığını da büyük ölçüde ortadan kaldırmış olur. Multipl tümörlü olgularda daha sık görülen Cis %20 nüks oranına sahipken, %75 oranda yüksek grade'li kasa invazyon gösteren kansere dönüşebilir (4).

Skuamoz hücreli karsinom: Skuamoz hücreli karsinomlar genellikle üriner taşlar, uzun süreli kateter kullanımı, mesane divertikülü gibi patolojilerin neden olduğu kronik mesane irritasyonu sonucu meydana gelir. Bunların çoğu paraplejik olgulardır ve paraplejik olguların %80'inde mesanede skuamoz değişiklikler vardır, bunların da yaklaşık %5'inde skuamoz hücreli karsinom gelişir. Genellikle prognoz kötüdür. Çünkü tanı konulduğunda hastalık çoğu kez ileri evrededir. Ayrıca skuamoz hücreli karsinomun Schistosoma Haematobium enfeksiyonuna bağlı olarak meydana gelen bir tipi de vardır. Bu olgularda ortalama yaş daha düşüktür ve hastalık nispeten daha selim seyreder. Skuamoz hücreli karsinomlar mesane karsinomlarının %1-7'sini oluşturmakla beraber Schistosoma Haematobium enfeksiyonuna bağlı olarak Mısır'da %75 sıklıkla görülür (4).

Adenokarsinoma: Adenokarsinoma birincil mesane kanserlerinin %2'sinden daha azını oluşturur. Üç kategoride incelenir.

- 1- Birincil vezikal
- 2- Urakal
- 3- Metastatik

Ayrıca adenokarsinomlar intestinal üriner konduitlerde, augmentasyonlarda ve üreterosigmoidostomili olgularda ortaya çıkar. Mesane adenokarsinomlarının en sık görülen türü metastatik olanlardır. Birincil odak rektum, mide, endometrium, meme, prostat veya overler olabilir (1).

2.4.8. Mezenkimal tümörler

Bening olan mezenkimal tümörler leiomyom, hemanjiom, rabdomyom iken malign olanlar leiomyosarkom, rabdomyosarkom, anjiosarkom, feokromositoma, lenfoma ve koriokarsinomdur (1).

2.4.9. Mesanenin metastatik tümörleri

Mesanenin metastatik tümörleri çoğunlukla komşu organ tümörlerinin direk invazyonu sonucu oluşur. En sık serviks ve prostat olmak üzere kolon, over, uterus ve komşu yumuşak doku tümörleri metastaz yapar (1).

2.5. Mesane Tümörlerinin Yayılımı

Mesane kanseri; lokal, metastatik ve implantasyon yayılımı vardır.

2.5.1. Lokal yayılım

Tümör %60 oranında bir blok halinde mukoza altına invaze olur. Tümör hücrelerinin meydana getirdiği enzimler bazal membranda dejenerasyona neden olur ve tümör öncelikle bazal membranı aşır musküler dokuya ve serozaya yayılır. Submukoza ve musküler dokudaki kan damarları ve lenfatiklere tümör hücreleri girerek, uzak veya bölgesel lenf bezi metastazları meydana gelir. Kas invazyonu ile uzak metastazlar arasında anlamlı bir ilişki vardır. Lokal yayılım ile tümör mesane içinde orifislere ve

trigona, mesane dışında ise üreter, uterus, vajina, üretra, prostat ve rektuma yayılabilir. Mesane kanseri karın duvarına, ürotelyal tabakaları zedelenmiş mukozaya, rezeke edilmiş prostatik fossaya veya travmatize edilmiş üretraya implante olabilir. İmplantasyon yüksek grade'li tümörlerde daha sık görülür (4).

2.5.2. Metastatik yayılım

Tümörün lamina propriayı aşması ile invazyon süreci hızlanır, lenfatik ve vasküler kanallara ulaşılmasıyla metastaz meydana gelir. Kasa invaze olmayan papiller mesane tümürlü olguların yaklaşık %5'inde lenfatik veya vasküler invazyon vardır. Lenfatik yayılım, mesanenin kas dokusuna invaze olmuş tümör hücrelerinin lenfatik dolaşıma katılmasıyla meydana gelir. Bazı olgularda hematojen metastazdan bağımsız olarak erken lenfatik metastaz meydana gelir. Mesane kanserinden ölen olgularda yapılmış otopsi çalışmaları, olguların yaklaşık dörtte birinde pelvik lenf bezi metastazı olmadığını göstermiştir. Mesane kanserinin en sık metastaz yaptığı yer pelvik lenf nodları olup, olguların yaklaşık %78'inde görülür. Bunların içinde; %16 paravezikal lenf bezleri, %74 obturator lenf bezleri, %65 eksternal iliak lenf bezleri tutulumu vardır. Mesane kanserinin en sık hematojen metastaz yaptığı organlar; %38 karaciğer, %36 akciğer, %27 kemik (vertebra), %21 adrenal bez ve %13 barsaklardır. Bunun dışında literatürde mesane tümörünün deri, santral sinir sistemi, penis, kalp, tiroid, gluteal bölge, deltoid kası gibi ender görülen metastazları da mevcuttur (4, 10, 11, 12, 13, 14).

2.5.3. İmplantasyon

Mesane kanserleri implantasyon yoluyla abdominal duvar, travmatize olmuş ürotelyum, rezeke prostatik fossa ve travmatize üretraya yayılabilirler. Bu tür yayılım genelde yüksek grade'li tümörlerde görülür. Renal pelvis ve üreter de mesane gibi çok katlı değişici epitel hücreleri (ürotelyum) ile örtülü olduğundan mesane tümörü olgularında ileride pelvis renalis ve üreter tümörü oluşabileceği gibi, aynı şekilde mesanede de pelvis renalis ve üreter tümörü sonrası implantasyon yolu ile tümör görülebilir (5).

2.6. Evreleme

Günümüzde mesane tümörlerinin evrelendirilmesinde International Union Against Cancer (UICC) ve American Joint Commission (AJC) tarafından ortaklaşa geliştirilmiş ve daha sonra düzeltilmiş olan Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemi kullanılmaktadır. Birincil tümörün invazyonu (T), bölgesel lenf düğümlerinde metastaz mevcudiyeti ve bunun seviyesi (N), uzak organ ve doku metastaz mevcudiyeti ve bunun seviyesi (M) olarak değerlendirilir (TNM evreleme sistemi, Tablo1) (2).

Tablo 1: TNM Evrelemesi (15)

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
Tis	Karsinoma in situ.
Ta	Noninvaziv papiller karsinom
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusu invazyonu yapıyor.
T2	
T2a	Tümör yüzeysel kas (iç yarı) invazyonu yapıyor.
T2b	Tümör derin kas (dış yarı) invazyonu yapıyor.
T3	
T3a	Tümör mikroskopik perivezikal doku invazyonu yapıyor.
T3b	Tümör makroskopik perivezikal doku invazyonu yapıyor.
T4	
T4a	Tümör prostat, uterus, vajina invazyonu yapıyor.
T4b	Tümör pelvis duvarı, karın duvarı invazyonu yapıyor.
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor.
No	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok.
N1	Tek bir lenf düğümünde metastaz var; en büyük çapı <2 cm
N2	Tek bir lenf düğümünde metastaz var; en büyük çap >2 cm, <5 cm veya 5 cm'den büyük olmayan birden çok lenf düğümüne metastaz var.
N3	En büyük çapı 5 cm'den büyük olan lenf düğüm metastazı var.
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor.
Mo	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

2.7. Derecelendirme

Mesane kanseri için üzerinde uzlaşılmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. Sıklıkla kullanılan sistem tümör hücrelerinin anaplazi derecesini esas alır. Buna göre karsinomlar iyi, orta ve kötü diferansiye tümörler olarak

gruplandırılır. Tümörün grade'i ve evresi arasında sıkı bir ilişki vardır. Tümör hücresinde anaplazinin kriterleri; epitelyal hücre tabakası sayısının artması, anormal hücre olgunlaşması, dev hücreler, çekirdek/sitoplazma oranında artma, çekirdekçiğin belirginleşmesi, kromatin kümeleşmesi, hücre polaritesinin kaybı, mitotik bölünme sayısının artmasıdır.

Mesane kanserlerinde en sık kullanılan derecelendirme Dünya Sağlık Örgütü (WHO) grade'leme sistemidir (5).

2.7.1. Papilloma (grade 0)

Normal mesane mukozasının ince fibrovasküler bir çekirdeği örtmesi ile oluşmuş papiller bir lezyondur. Papillomların 7'den fazla epitelyal hücre tabakası yoktur ve histolojik olarak bir anormallik göstermezler (5).

2.7.2. İyi differansiye tümörler (grade I, low grade)

İnce fibrovasküler bir sap ve 7 tabakadan fazla hücreden oluşan kalınlaşmış epitel ihtiva eder. Hücreler sadece belirgin anaplazi ve pleomorfizm gösterirler. Çekirdek/sitoplazma oranı artmıştır. Nükleer membran belirgindir. Nadir mitotik şekillere rastlanır. Mukoza tarafından çevrelendikleri takdirde bunlar düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal tümörler olarak adlandırılmaktadır (5).

2.7.3. Orta derecede diferansiye tümörler (grade II)

Geniş fibrovasküler bir çekirdek içerirler. Tabandan yüzeye doğru hücresel olgunlaşma dağılımı daha fazla olan ve hücre polarite kaybı daha yüksek olan tümörlerdir. Çekirdek/sitoplazma oranı daha fazla olmakla birlikte, daha fazla nükleer pleomorfizm görülür ve çekirdekçik daha belirgindir. Mitotik şekillere daha sık rastlanır (5).

2.7.4. Kötü differansiye tümörler (grade III, high grade)

Tabandan yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde farklılaşma görülmez. Yüksek çekirdek/sitoplazma oranıyla birlikte belirgin nükleer pleomorfizm göze çarpar. Mitotik şekillere sık rastlanır (5).

Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin derecelendirilmesinde 1998'e kadar WHO sınıflaması kullanılırken, 1998'de Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) ve WHO İnvaziv olmayan ürotelial tümörler için yeni bir histolojik sınıflama yapmışlar.

Yeni sınıflama, düşük malign potansiyelli papiller ürotelial neoplazmlarla, düşük grade ve yüksek grade'li ürotelial karsinomların farklılığını ortaya koyar (3).

WHO derecelendirme sistemi (1973)

- Ürotelial papilloma
- Grade 1: İyi diferansiye
- Grade 2: Orta diferansiye
- Grade 3: Kötü diferansiye

WHO/ISUP derecelendirme sistemi (2004)

- Ürotelial papilloma
- Düşük malign potansiyelli papiller ürotelial neoplazm (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)
- Düşük grade'li papiller ürotelial karsinoma
- Yüksek grade'li papiller ürotelial karsinoma (3).

WHO/ISUP sistemindeki PUNLMP lezyonlarda malignansinin sitolojik özellikleri yoktur, normal ürotelial hücreler papiller bir yapı oluşturur. Bunları ilerleme olasılığı ihmal edilebilir ancak nüks eğilimleri vardır. Bu sistemde ürotelial karsinomlar yüksek ve düşük grade olarak ikiye ayrılmıştır ve eski sistemdeki orta diferansiye grup kaldırılmıştır (3).

WHO/ISUP sistemi risk potansiyellerini daha iyi belirleyerek tümörlerin daha doğru tanımlamalarına olanak sağlar ve günümüzde kullanılması önerilen dereceleme sistemidir (16).

2.8. Klinik Ve Tanı

2.8.1. Semptomlar

Mesane tümörlerinde erken semptom iyi prognozun işareti olup, en sık (%85) gözlenen semptom hematüridir (17). Bu hastayı hemen hekime başvurmaya zorlayan bir semptom olup, her hekim tarafından ciddiyle araştırılmalıdır. Hematürinin grade'i tümörün yayılımı ile uyumlu değildir. Hematüri; hasta tarafından makroskopik olarak ya da rutin bir idrar analizinde mikroskopik ya da kimyasal olarak tespit edilebilir. Herhangi bir gradedeki hematüride; hematürinin diğer potansiyel sebeplerinden herhangi biri (üriner taş hastalığı, bakteriyel enfeksiyon, sistit, v.b.) tespit edilse bile; mesane kanseri açısından da değerlendirilmesi gereklidir. Mesane kanserli hastalar %20 oranında sıkışma hissi, dizüri ve artmış idrar sıklığı gibi şikâyetler de başvurabilirler. Bu semptomlar sıklıkla bakteriyel sistiti düşündürüyor olmasına rağmen; hematüri olsun ya da olmasın, inatçı semptomlarda özellikle bakteriyel kültürün negatifliği durumunda, Cis gibi mesane kanserinin varlığı da akılda tutulmalıdır. Hastalarda üreteral obstruksiyona bağlı şiddetli böğür ağrısı ve akut pyelonefrit gelişmesine bağlı olarak üşüme ve titreme görülebilir (2, 18). Bunun dışında pelvik kitle ve lenfatik obstruksiyona bağlı olarak alt ekstremitte ödemi, ilerlemiş veya yayılmış mesane kanserine bağlı iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, karın ağrısı ve kemik ağrısı gibi metastatik yakınmalar da görülebilir (19). Elli yaşın üzerinde asemptomatik mikroskopik hematürisi olanlarda malignansi insidansı %5 iken; semptomatik mikroskopik hematürisi olanlarda bu insidans %10 civarındadır (2, 18).

2.8.2. Fizik muayene

Parmakla rektal muayene ve bimanuel pelvik palpasyonu içeren fizik muayene; hematüri vakalarında önerilmektedir. Ancak mesane kanserli hastaların %85'i ilk müracaat esnasında kasa invaze olmayan bir tümöre sahiptir. Bu yüzden; eşlik eden bir patolojinin dışlanması haricinde, fizik muayenenin katkısı sınırlıdır (18).

2.8.3. Görüntüleme

İntravenöz pyelografi (İVP): Büyük tümörlerde mesanede dolma defekti, invaziv tümörlerde mesane duvarının simetrik olarak genişleyemediği görülebilir. Aynı zamanda İVP; kalikslerde, renal pelvisde ve üreterlerde dolum defekti yapan bir tümörü ve üreter orifisindeki invaziv bir mesane tümörüne ya da üreteral tümöre bağlı oluşan hidronefrozu saptamada da kullanılabilir. Tüm bu yönleriyle İVP renal pelvis, üreter, mesane multisentrik tümörleri için vazgeçilmez bir yöntemdir (5). Üst üriner sistem tümörleri insidansı, düşük gradeli tümörlerde düşüktür ancak T1G3 tümörlerde %7'ye kadar çıkar (20).

Ultrasonografi (USG): Günümüzde USG'nin üriner sistemin ilk değerlendirilmesindeki kullanım sıklığı günden güne artmaktadır. Bu sadece bu yöntemin invaziv olmaması ve kontrast madde gerektirmemesi gibi avantajlarının yanında maliyeti de düşüktür, ayrıca üriner sistemi daha hassas değerlendirebilen problemlerin çıkması ile de açıklanabilir. Transabdominal USG böbrekteki kitlenin, hidronefrozun ve mesane içindeki dolum defektinin görüntülenmesine olanak verir. Düz abdominal film ile kombine edilmesi sonucunda, hematürinin sebebinin açıklanmasında etkin bir metoddur (5, 21). Transrektal USG özellikle mesane tabanını tutan ve prostat veya vezikülo-seminalis infiltrasyonu olan olgularda değerlidir (22).

Bilgisayarlı tomografi (BT): İnvaziv mesane tümörlerinin ve pelvik ve abdominal lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde, tümörün evrelemesinde, adele ve perivezikal invazyonun tesbitinde önemli bir yöntemdir. BT taraması lenf nodu yayılımını değerlendirme olanağı sağlar ancak mikroskopik bilgi vermez. Bu yüzden lenf nodu metastazını değerlendirmede sensitivitesi düşüktür. BT'nin en yaygın kullanımı büyümüş lenf nodlarını ve olası karaciğer metastazlarını saptamadır (18). Doğruluk oranı %40-85'dir (22).

Manyetik rezonans (MR): Mesane tümörü tespiti için bir tarama testi olmayıp, genellikle tümör varlığı ispatlanmış olgularda kullanılır. Yapılan çalışmalar sonucunda perivezikal invazyon değerlendirilmesinde MR'ın BT'ye üstün olduğu gösterilmiştir (22). Bunun yanında MR radyoterapi öncesinde prognostik bilgi

sağlaması, kemoterapi ve radyoterapiye cevabın değerlendirilmesi açısından da kullanılabilir (2).

Pozitron emisyon tomografisi: Mesane yüzeyinde oluşturduğu görüntüleme artefaktları nedeniyle mesane kanser tespitinde ve evrelemesinde sınırlı yarar sağlamaktadır. Bunun yanında pelvisteki nüks eden tümör tespitinde, lokal nüks tümör ile radyasyon veya cerrahi sonrası fibrozis veya nekrozun ayrımında, uzak metastazların değerlendirilmesinde faydalı olabilir (2).

Kemik Taraması: Rutin kemik taramasının klinik önemi; infiltratif tümörü olan hastalarda total sistektomi öncesinde yükselmiş alkalen fosfataz ve kemik ağrısı yakınması olanlarda anlamlı olabilir (18).

2.8.4. İdrar sitolojisi

Üretelyal neoplazi en sık nüks eden kanserlerden biri olduğu için, idrar sitolojisi hastaların tarama ve takibinde büyük önem taşır. Yüksek gradeli malignite veya Cis varlığında idrarda veya mesane yıkantı suyunda dökülmüş kanser hücrelerinin değerlendirilmesi kısmen faydalıdır. Üst üriner sistemin veya mesanenin görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi negatif olsa bile; idrar sitolojisinin pozitif olması üriner sistemin herhangi bir yerinde tümör olduğunu gösterir. Ayrıca, idrar sitolojisinin negatif olması da düşük grade'li bir tümörün varlığını ekarte ettirmez. Hücre sayısının az olması, atipi, dejeneratif değişiklikler ve terapotik değişiklikler sitolojik yorumun problemliliğine katkıda bulunur. Bunlar, üretelyal malignitelerin araştırılması için idrarda daha değerli olabilecek çalışmaların yapılmasına neden olmuştur (2, 5). İdrar sitolojisi mesane tümörü tanısı almış, tedavisi yapılan veya yapılmakta olan hastaların izleminde, nükslerin saptanmasında da önemlidir (23).

2.8.5. Yeni testler

Son yıllarda, idrarda tümör belirteçlerinin değerlendirilmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Mesane Tümör Antijeni (BTA), Nükleer Matriks Proteini 22 (NMP22), fibrin yıkım ürünleri, kuantisit, imunosit bu amaçla kullanılabilirler. BTA

testi geliştirildikten sonra daha yüksek güvenilirliğe sahip BTA stat ve BTA TRAK testleri geliştirilmiştir. Bu testler kolay uygulanabilir olup, kısa sürede sonuç alınabilen testlerdir (3, 24, 25).

Bunların birçoğunun mesane kanseri için daha yüksek sensitivitesi, daha düşük spesifitesi vardır. Bu nedenle yanlış pozitif testler gereksiz görüntülemeye ve mesane biyopsilerine yol açar. Bu gibi testlerin, kasa invaze olmayan mesane kanserindeki karar verme sürecinde, tedavi ve prognozda ilave bilgiler sağlayıp sağlamayacağı, konuyla ilgili çok merkezli prospektif verilerin eksikliği nedeniyle henüz bilinmemektedir (26, 27, 28, 29, 30).

2.8.6. Sistoskopi ve tümörün transüretral rezeksiyonu (TUR-Tm)

Sonuçta; mesane kanserinin tanısı sistoskopi, biyopsi ve çıkarılan materyalin patolojik değerlendirilmesi ile konulur. Bir hasta mesane kanseri açısından değerlendirilirken, sistoskopi başta anestezi uygulanmadan yapılabilir. Eğer yapılan tetkiklerde mesane kanseri saptanmış ise (görüntüleme yöntemleri veya üriner sitoloji pozitif); tanısal sistoskopi yerine hasta anestezi altında sistoskopi, biyopsi veya tümör rezeksiyonu için hazırlanır (5).

Mesanede ele gelen bir kitle olup olmadığını anlamak ve eğer tümör varsa, pelvik duvara fiks olup olmadığını değerlendirmek için anestezi altındaki hastaya bimanuel muayene yapılmalıdır. Tümörün yapısı ve tümörün mesane duvarına yayılımının daha iyi ortaya konulabilmesi için TUR-Tm mümkün olduğunca derin yapılmalıdır. Tümörün mesane duvarındaki katmanlarda yayılımı evrelemede ve prognozu belirlemede kullanılır. Patolojik değerlendirme için; rezeke edilen tümörün yüzeysel kısmı ve derin kısmı ayrı ayrı gönderilmelidir. Koterin yaygın kullanımı patolojik detayları bozabileceğinden koter kullanıma bağlı koter artefaktından kaçınılmalıdır. Taban biyopsisi tercihen biyopsi pensi ile alınmalıdır (18).

Hastalığın yaygınlığını belirlemek için tümörden ve şüpheli alanlardan biyopsi alınmalıdır. Histolojik yapının ve hastalığın yayılımının tespiti için soğuk biyopsi ve TUR biyopsiler yapılabilir. Sitoloji pozitifliği var ancak papiller tümör yok ise ya da solid, düzeysel tümör varlığında, normal mukozadan rastlantısal biyopsilerin alınması gereklidir. Tek odaklı papiller lezyonlarda bu biyopsilerin

alınması kontrendikedir. Çünkü ilave bir bilgi sağlamaz ve biyopsi alanlarına tümör ekilmesi gibi bir risk taşır. Prostatik üretraya yüksek sıklıkta yayılımından dolayı Cis şüphesi varlığında; prostatik üretradan TUR biyopsi alınmalıdır (18).

2.8.7. Floresan sistoskopi

Standart bir prosedür olarak, sistoskopi ve TUR-Tm beyaz ışık kullanılarak yapılır. Bununla beraber, beyaz ışık kullanımı var olan, ama görülmeyen lezyonların gözden kaçmasına neden olabilir. Mavi ışık ve porfirin-tabanlı fotosensitizatörü [(hexi)-aminolaevulinik asit (HAL veya ALA)] kullanarak yapılan floresan sistoskopi, mesanede CIS için şüpheli alanları veya beyaz-ışıklı sistoskopide görülemeyecek gelişmekte olan papiller tümörü ortaya çıkaracaktır (31, 32, 33). Araştırma döneminde olan bu yöntem günlük pratikte rutin olarak henüz uygulanmamaktadır.

2.9. Ayırıcı Tanı

Hematüriye neden olan hastalıklarla yapılır. Ayırıcı tanısı diğer tümörlere göre daha kolaydır. İdrar analizi ve kültür antibiogram, ultrason, ürografi, sistoskopi, biyopsi ve gereğinde BT yapılarak aşağıdaki hastalıklarla (Tablo 2) ayırıcı tanısı yapılır (19).

Tablo 2: Mesane tümörü ayırıcı tanısı

• Kronik sistit (karsinoma in situ ile çok karışır) • Renal adenokarsinom • Genitoüriner tbc • Mesane taşları • BPH	• Hemorajik sistitler • Renal pelvis ve üreter tümörleri • Üriner endometriozis • Mesanede yabancı cisim • Prostat karsinomu
---	--

2.10. Mesane Tümörlerinin Doğal Seyri

Yeni tanı konulan tüm mesane kanserlerinin yaklaşık %55-60'ı iyi veya orta dereceli diferansiye yüzeyel papiller değişici epitel hücreli kanserlerdir. Bu olguların büyük çoğunluğunda endoskopik rezeksiyondan sonra tümör nüksü gelişmektedir. Ayrıca kasa invaze olmayan papiller tümörlerin yaklaşık %10'u sonradan invaziv veya

metastatik kansere gider. Yeni tanı konulmuş mesane kanserli olguların %40-45'i yüksek derecelidir ve %25'inde kas invazyonu vardır. Yüksek dereceli olguların çoğunda (%85-92) tanı anında kas invazyonu vardır. Kas invazyonlu mesane kanserli olguların %50'sinde ise mikroskopik uzak metastazlar vardır. Bu invaziv tümörlerde tedavilerin etkinliğini sınırlandırır. Gizli metastazlı olguların çoğunda 1 yıl içinde uzak metastaz gelişmektedir. Metastatik kanserli olguların tamamına yakını 2 yıl içinde kaybedilir. Ancak bu olguların ortalama %5'i beklenmedik bir şekilde yavaş bir klinik seyir gösterip, 5 yıl ve/veya fazla yaşayabilir. Sınırlı bölgesel lenf nodu metastazı olan veya radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi yapılmış, metastaz bulgusu olmayan olguların 5 yıllık yaşam süreleri %15-35 arasındadır. Sınırlı pelvik lenf nodu tutulumu olan olguların bazılarında sistektomi ve pelvik lenfadenektomi ile şifa sağlanabilir. Primer tümörlü ciddi lokal semptomlar gelişen mesane kanserli olguların pek çoğunda TUR-Tm, radyoterapi ve kemoterapi gibi konservatif yaklaşımlar uygulanır (4).

Sonuç olarak, metastazın sınırlı ve nodal olması, visseral veya osseoz metastaza göre daha iyi klinik prognoz gösterir. Dolayısıyla sınırlı nodal metastazlı olgular lokal veya bölgesel eksizyonel terapi ile tedavi edilebilirler. İleri derece nodal metastazlı olgularda ise kür şansı zayıftır (4).

2.11. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörlerinde Nüks ve İlerlemenin Öngörülmesi

Multivaryan analizlerden elde edilen prognostik faktörlerin kullanılması ile Ta-T1 tümörlü hastalar risk gruplarına ayrıştırılırlar. Bu şekilde hastalar düşük-risk (%50), orta-risk (%35) ve yüksek-risk (%15) gruplarına ayrılabilir (34). Bununla beraber bu risk grupları kullanıldığı zaman nüks ve ilerleme riskleri arasında ayırım yapılamamaktadır (Tablo 3).

Tablo 3:Kasa invaze olmayan mesane kanserinde risk grupları (2)

Düşük Risk Grubu	Orta Risk Grubu	Yüksek Risk Grubu
Grade 1, evre Ta Grade 1, evre T1, ≤ 3 cm tek tumor	Grade 1, evre T1, multipl tümör Grade 2, evre Ta,T1, > 3 cm tek tümör	Grade 2, evre T1, multipl tümör Grade 3, evre Ta Grade 3, evre T1 Karsinoma in situ İlk 3 ayda nüks

Prognostik faktörler yüksek nüks riski gösterirken ilerleme riski hala düşük olabilir, ya da diğer tümörler hem nüks hem ilerleme açısından yüksek risk taşıyabilir.

Bu amaçla, kısa ve uzun dönem ilerleme ve nüks risklerini ayrı ayrı öngörmek için EORTC bir skorelama sistemi ve risk tabloları geliştirmiştir (35).

Skorelama sistemi en önemli altı klinik ve patolojik özelliğe dayanır;

- Tümör sayısı
- Tümör boyutu
- Önceki nüks hızı
- T kategorisi
- CIS varlığı
- Tümörün grade'i

Tablo 4: Nüks ve İlerleme skorlarının hesaplanmasında kullanılan değerler (5)

Faktör	Nüks	İlerleme
Tümör Sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör Çapı		
<3cm	0	0
≥3cm	3	3
Önceki nüks hızı		
Primer	0	0
≤1 nüks/yıl	2	2
>1 nüks/yıl	4	2
Evre		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
Yok	0	0
Var	1	6
Grade (1973 WHO)		
G1	1	0
G2	1	0
G3	2	5
TOPLAM Skor	0-17	0-23

Bir yıllık nüks ve ilerleme oranları, sırasıyla %15-61 ve %0.2-17 arasında değişmektedir. Beş yıllık izlem sonrasında nüks ve ilerleme oranları %31-78 ve %0.8-45 arasında değişmektedir (5).

Tablo 5: Skora göre nüks ve ilerleme olasılığı (5)

Nüks skoru	1. yılda nüks olasılığı (%95 CI)	5. yılda nüks olasılığı (%95 CI)
0	%15 (%10, %19)	%31 (%24, %37)
1-4	%24 (%21, %26)	%46 (%42, %49)
5-9	%38 (%35, %41)	%62 (%58, %65)
10-17	%61 (%55, %67)	%78 (%73, %84)
İlerleme skoru	1. yılda ilerleme olasılığı (%95 CI)	5. yılda ilerleme olasılığı (%95 CI)
0	%0.2 (%0,0 %0.7)	%0.8 (%0, %1.7)
2-6	%1 (%0.4, %1.6)	%6 (%5, %8.0)
7-13	%5 (%4.0, %7.0)	%17 (%14, %20)
14-23	%17 (%10, %24)	%45 (%35, %55)

2.12. Tedavi

2.12.1. Transüretral rezeksiyon

Kasa invaze olmayan mesane tümörlü hastalarda öncelikle uygulanacak tedavi yöntemi TUR-Tm'dir (1). Özellikle düşük evre ve gradedeki tümörlerde tedavi edici etkinliği yüksektir. Tüm TUR-Tm yapılan kasa invaze olmayan mesane tümörlü hastaların ancak %10-15'i daha sonra ileri tedavilerden birini gerektirir. Özellikle T1 tümörlerde tümörün ilerleme gösterme eğilimi fazladır. TUR-Tm, tümör yüzeyel olduğu sürece büyüklüğüne ve lokalizasyonuna bakılmaksızın tercih edilmesi gereken yöntem olmalıdır (1, 4, 36).

Mümkün olan durumlarda, TUR-Tm ile tümörün tamamı çıkarılmalıdır. Gerekli durumlarda, suprapubik basınç uygulaması ya da dijital rektal ve vajinal manevralar, cerrahın zor bölgelerde yerleşik tümörlere ulaşabilmesini sağlar. Mesanede Cis varlığında, prostatik üretrada Cis varlığı daha da sıktır. Prostatik üretradan biyopsi en iyi dik açılı elektrokoter lupu kullanılarak yapılabilir (4, 36, 37).

Bazal membranı aşan invazyon olasılığı açısından kas tabakası mutlaka alınmalıdır. Rezeksiyonda koagülasyon akımı düşürülmelidir, böylelikle doğru

olmayan patolojik değerlendirmelere yol açan elektrik karbonizasyonu en aza indirilmiş olur. Cis varlığından şüphe ediliyorsa biyopsi alınmalıdır. Orifis çevresini tutan tümörlerde üreteral kateterizasyon eşliğinde TUR-Tm yapılmalı, koagulasyon amaçlı koter kullanılmamalıdır (1, 4, 36).

Mesane divertikülüne yerleşik olan tümörlerde yaklaşım, diğer bölgelerden farklıdır. Divertikülü olan mesanede tümör gelişmesi durumunda intra divertiküler tümör gelişme olasılığı %0,8-10'dur. Tümör rezeksiyonu sırasında perforasyon riskinde artış da söz konusudur, bundan dolayı soğuk biyopsi yapılmalı ve ardından koter ile yakılmalıdır (4, 36, 37).

2.12.2. Lazer vaporizasyon

Kasa invaze olmayan mesane tümörü tedavisinde TUR-Tm'e alternatif olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu amaçla neodmium-yttrium-aluminum-gamet (Nd-YAG) lazerler kullanılır. Tedavi sonuçları karşılaştırıldığında lazer kullanımının daha düşük nüks oranına yol açtığına dair çalışmalar bulunmasına karşın yüksek maliyeti nedeniyle seçilmiş vakalarda tercih edilmektedir. Bu yöntemin avantajları; sedasyon veya lokal anestezi altında yapılabilmesi, obturator refleksine neden olmamasıdır. Dezavantajı ise histopatolojik inceleme için doku alınamamasıdır (1, 4).

2.12.3. İntravezikal tedaviler

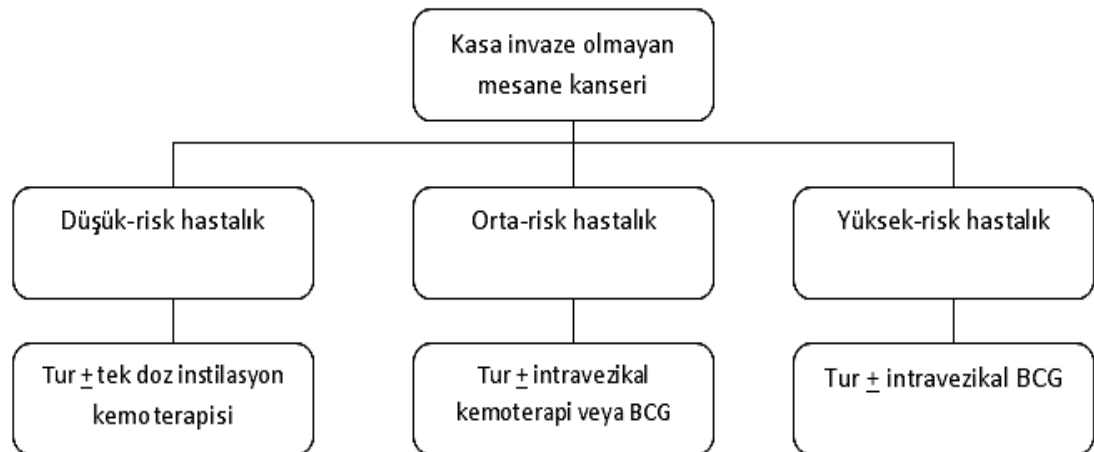
Kasa invaze olmayan mesane tümörleri her ne kadar TUR-Tm veya lazer ile tedavi edilseler de nüks riskleri yüksektir. Başarılı tedavilere rağmen bu nükslerin oranı %60-70'dir. Hatta %15'i evre ve grade açısından ilerleme de gösterebilir (38). TUR-Tm'i takiben hastaların %70'inde nüks gözlenmekle beraber, düşük grade'li papiller tümörler nadiren kas dokusu invazyonu yapacak şekilde ilerleme gösterirler (39). Buna karşın Cis ve yüksek gradeli papiller tümörlerin %30-50'sinde intravezikal tedaviye rağmen ilerleme gözlenmektedir (40).

Bu nedenle TUR-Tm sonrası nüksü azaltmak, nüks süresini uzatmak, ilerlemeyi engellemek için intravezikal immünostimülan veya sitotoksik ilaçlar kullanılmaktadır (37).

Bu bilgilerin ışığında intravezikal tedavinin amacını profilaktik ve terapötik olmak üzere 2 başlık altında toplayabiliriz. Profilaktik olarak amaç; tümör nüksünü önlemek ve ilerlemeye kadar geçen süreyi uzatmaktır. Terapötik amaç ise; var olan veya TUR-Tm sonrasında kalan rezidüel tümörü yok etmektir. İntravezikal ilaçların kullanımına başta gümüş nitrat olmak üzere kemoteröpotiklerle (thiotepa, mitomycin-c, doksorubisin, epirubisin, thiotepa, valrubisin, etoglusid) başlanmış bunu BCG ve interferon gibi immünoterapotikler takip etmiştir (19, 36).

Yapılan çalışmalar sonucunda; düşük risk grubu hastalarda tercih edilen intravezikal kemoterapotiklerin hiçbirinin bariz üstünlüğü gösterilemediği gibi, farklı dozlar ve uygulama protokollerinin de sonuçlar arasında anlamlı fark yaratmadığı gösterilmiştir. İdame tedavisindeki protokoller üzerinde halen daha çalışmalar sürdürülmektedir (2).

İntravezikal immünoterapotikler orta ve özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda, Cis ve rezidüel papiller tümörlerin tedavisinde, nüksleri azaltmada ve ilerlemeyi engellemede etkin olarak kullanılmaktadırlar. Tedavi doz ve protokolü konusunda halen tartışmalar sürmektedir. Etkinliği korumak veya arttırmanın yanında toksisiteyi azaltacak tedavi şemasının değiştirilmesi, doz azaltılması veya yavaşlatılması gibi çalışmalar devam etmektedir (Şekil 1) (2, 41).



Şekil 1: Kasa invaze olmayan mesane kanserinde tedavi

Mesane tümör tedavisinde BCG; tümör nüksünü önlemede veya geciktirmede, ilerlemeyi engellemede, orta ve yüksek riskli tümör tedavilerinde

kullanılmaktadır (42). BCG uygulamasında optimal bir tedavi protokolunun bulunmamasına karşın 6 haftalık süreyle 3 yıla kadar uzayabilen idame tedavilerinden söz edilmektedir (43, 44, 45). TUR-Tm den 2 hafta sonra 6 hafta haftada 1 kez uygulanır. 3. ay sistoskopi kontrolünde odak saptanmaz ise ya haftada bir toplam 3 uygulama ya da 36 ay süreyle 6 ayda bir uygulama yapılır (46).

İntravezikal kemoterapi, ilk kez gümüş nitratın tedavi edici ajan olarak kullanımı ile 1900'lerde Herring tarafından tanımlanmıştır. İntravezikal ajan olarak thiotepa'nın kullanımı 1960'larda tanımlanmıştır. Günümüzde intravezikal kemoterapi için en çok kullanılan ajanlar mitomisin-C, doksorubisin, epirubisin, thiotepa, valrubisin, etoglusid 'dir (4). Etkinlik göz önüne alındığında biri diğerine daha üstün bir ilaç yoktur (47).

TUR-Tm den sonraki 6 saat içinde tek doz intravezikal epirubisin veya mitomisin-C uygulanması nüks oranını %50 azaltabilir ve bu yüzdendir ki mesane perforasyonu beklenmeyen tüm kasa invaze olmayan mesane tümörlü hastalarda uygulanmalıdır. Mesanedeki açık yaralara bağlı olarak oluşabilecek sistemik yan etki tehlikesi nedeniyle BCG tedavisinin bu şekilde kullanımı kontrendikedir (5).

2.12.4. İnvaziv mesane tümörlerinde tedavi

Kas invaziv tümörlerin tedavisinde altın standart radikal sistektomidir. Bununla birlikte yaşam kalitesini konu alan güncel yayınlarla, mesane koruyucu tedavilere ilgi artmaktadır. Amerika ve Almanya gibi bazı ülkelerde erken sistektomi favori iken, İngiltere gibi diğer ülkelerde radyoterapi ve/veya kemoterapi ilk seçenek olarak uygulanmakta ve kurtarıcı tedavi için sistektomi ertelenmektedir. Performans durumu ve yaş da tedavi seçimini etkilemekte ve sistektomi; eşlik eden hastalığı olmayan daha genç hastalarda tercih edilmektedir. Mesane koruyucu cerrahiyle birlikte neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi; radikal sistektomiye uygun bir alternatif olabilir.

Sistektomi için birincil endikasyon; kas invaziv mesane kanseri T2-T4a, N0-NX, M0'dır. Diğer endikasyonlar; yüksek riskli kasa invaze olmayan tümörler (T1 G3 ve BCG dirençli Cis) ve konservatif yöntemlerle kontrol edilemeyen geniş papiller tümörlerdir. Cerrahi dışı tedavi yöntemlerine cevap vermeyenlerde veya

mesane koruyucu tedavi sonrasında relaps olanlarda; ilave olarak değişici epitelyum hücreli kanser dışı tümörlerde kurtarma sistektomisi endikedir. Eşlik eden ciddi hastalıkları olanlarda ve cerrahi riski kabul etmeyenlerde sistektomi kontrendikedir. Bölgesel lenf nodu metastazı T evresine bağlıdır, T1 evresinde %10'dan az, T3-T4 evresinde ise neredeyse %33 oranındadır (5).

2.12.5. Metastatik tümörlerde tedavi

Çevre dokulara ve karın duvarına infiltre tümörde sistektomi olanaksızdır. Bunlara 6000-8000 rad radyoterapi veya sistemik kemoterapi uygulanabilir (19).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 2002-2009 yılları arasında birincil veya tekrarlayan evre Ta-T1(TNM evreleme sistemi, 2002), grade 1-3 (WHO sınıflaması, 1974) mesane tümörü nedeniyle tedavi edilip takip edilen 82 hasta Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan araştırma başvurusu onayı (Ek 1) alınarak retrospektif olarak incelendi.

TUR-Tm sonrası hastaların takip süreleri 6-84 ay arasında değişmekte olup sistoskopi kontrollerinde aynı ya da farklı nitelik ve lokalizasyonda tümör görülmesi nüks olarak değerlendirilirken evre ve grade artışı ilerleme olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil olan toplam 82 hastanın 77'si (%93.9) erkek, 5'i (%6.1) kadındı. Bu hastaların yaşları 25-84 arasındaydı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Tüm hastaların yaş ortalaması 65.4 ± 12.3 idi.

Çalışmamızda kullanılan RC sorgulama formu bir bilgisayar yazılım programı olup Dr.Gerson Ludecke tarafından oluşturulmuştur (Ek 2). Bu formda, hastaların; yaşı, cinsiyeti, içtiği sigara yıl/miktarı, meslek grubuna göre risk sınıflaması belirlenmektedir. Risk sınıflamasına göre hastalar; düşük, orta ve yüksek olarak 3 gruba ayrılmaktadır.

Düşük risk grubundaki 25 hastanın 23'ü erkek, 2'si kadın idi. Orta risk grubunda 29 hasta olup 26'sı erkek, 3'ü kadın idi. Yüksek risk grubundaki hastaların sayısı 28 olup tamamı erkek idi.

Çalışmamızda takip ettiğimiz aynı evre ve aynı grade de olan mesane kanserli hastalarda risikochek sorgulamasında belirlenen risk düzeyi ile hastalığın prognozu arasında bir ilişkinin olup olmadığının tespiti amaçlanmıştır.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS (versiyon 13.0) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılım

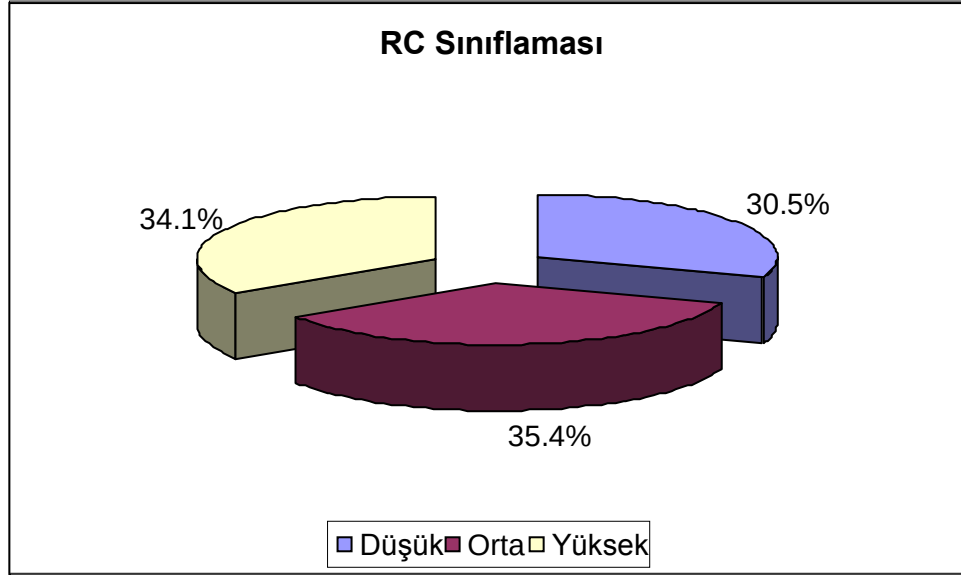
gösteren sayısal değişkenler bakımından üç grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testi ile incelendi. İki farklı değişkenin birbirlerine olan uyumu Kappa analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızdaki 82 hastanın 38'i (%46.3) Ta(mukozal tutulum), 44'ü (%53.7) T1(submukozal tutulum) olup 19'u (%23.2) G1(düşük grade),41'i (%50) G2(orta grade), 22'si (%26.8) G3(yüksek grade) idi.

Sekseniki hastanın 9'u (%11) ilerleme gösterirken, 19'u (%23.2) nüks göstermiştir. İlerleme gösteren 9 hastanın 8'i (%88.9) T1 den T2 (kas tutulumu),1'i (%11.1) Ta dan T1 olmuştur. T2 olan 6 hasta da RC yüksek riskli bulunmuştur.

RC'e göre hastaların 25'i (%30.5) düşük, 29'u (%35.4) orta, 28'i (%34.1) yüksek riskli idi (Şekil 2).



Şekil 2: RC sınıflaması

Düşük riskli 25 hastanın 17'si (%68) Ta, 8'i (%32) T1 olup bu hastaların 7'si (%28) G1, 10'u (%40) G2, 8'i (%32) G3 olarak bulunmuştur. Orta riskli grupta toplam sayı 29 olup 14'ü (%48.3) Ta, 15'i (%51.7) T1, 6'sı (%20.7) G1, 16'sı (%55.2) G2, 7'si (%24.1) G3 idi. Yüksek riskli 28 hastanın 7'si (%25) Ta, 21'i (%75) T1, 6'sı (%21.4) G1, 15'i (%53.6) G2, 7'si (%25) G3 olarak bulunmuştur (Tablo 6).

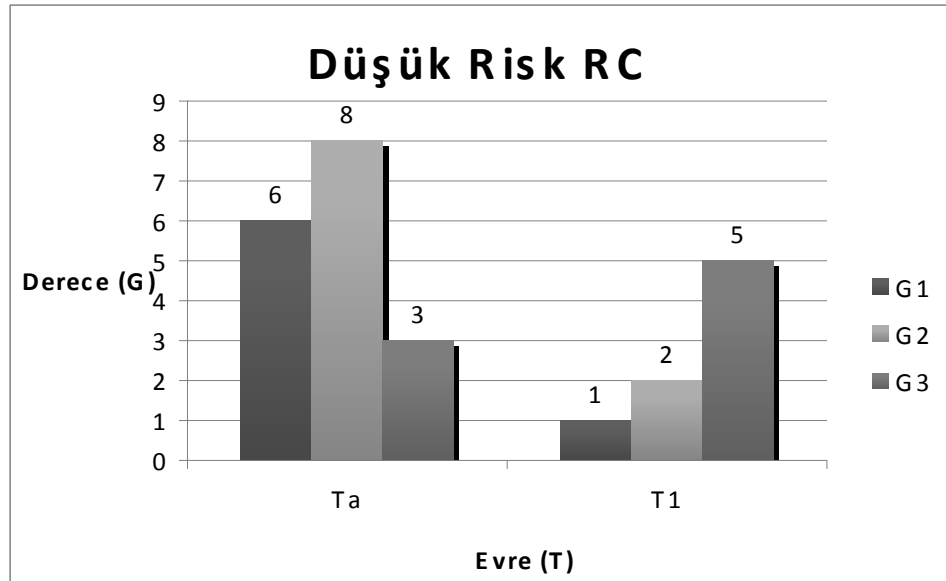
Tablo 6: Riskocheck ile patoloji arası ilişki

Patoloji	RİSİKOCHECK						p
	Düşük Risk n=25		Orta Risk n=29		Yüksek Risk n=28		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Ta	17	68	14	48.3	7	25	0.007
T1	8	32	15	51.7	21	75	
G1	7	28	6	20.7	6	21.4	0.835
G2	10	40	16	55.2	15	53.6	
G3	8	32	7	24.1	7	25	

Ta:Mukozal tutulum,
T1:Submukozal tutulum,
G1:Düşük grade,
G2:Orta grade,
G3:Yüksek grade

Bu veriler ışığında tümör patolojisinin evresi (T) ile RC arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.007). RC de yüksek risk oranı olan hastalar daha ileri evredeyken düşük risk grubunda daha düşük evrede hastalar saptanmıştır. Tümörün grade'i (G) ile RC arasındaki ilişki ise anlamlı bulunmamıştır (p=0.835).

Düşük riskli 25 hastanın 23'ü erkek 2'si kadındı. 17'si (%68) Ta olup bu hastaların 6'sı (%35.4) G1, 8'i (%47) G2, 3'ü (%17.6) G3 olarak bulunurken T1 olan 8 (%32) hastanın 1'i (%12.5) G1, 2'si (%25) G2, 5'i (%62.5) G3 olarak bulunmuştur (Şekil 3). Bu hastaların evre ve gradelerinin dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.



Şekil 3: Düşük Risk RC hastalarında tümör grade'inin evrelere göre dağılımı

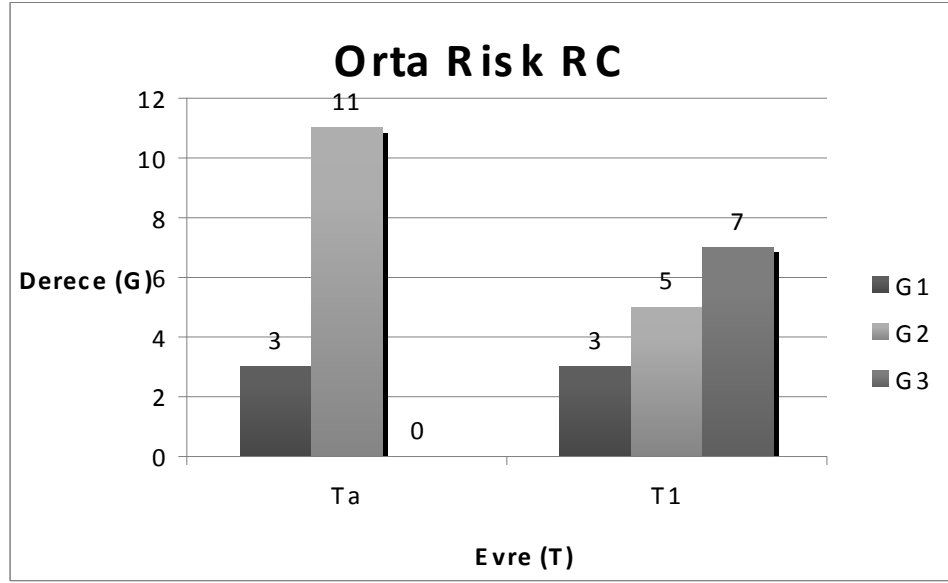
Tablo 7: Düşük riskli RC hastalarında tümörlerin evre ve grade dağılımı

Sıra	İsim	Protokol no	Yaş	Cinsi	TUR T	TUR G
1.	BFB	59193	74	E	Ta	G1
2.	AU	44766	64	E	T1	G1
3.	MK	58627	36	E	Ta	G1
4.	RA	31487	70	E	Ta	G2
5.	GB	109310	25	E	Ta	G2
6.	SK	29184	66	E	Ta	G1
7.	ME	40356	35	E	Ta	G2
8.	HÇ	82197	57	K	T1	G3
9.	AAÖ	33784	81	E	Ta	G3
10.	MA	64241	69	E	Ta	G2
11.	ME	93153	56	E	T1	G2
12.	KG	51957	69	E	Ta	G2
13.	ZB	53392	84	E	Ta	G1
14.	ST	57160	78	E	Ta	G3
15.	ŞT	59051	50	E	Ta	G2
16.	HD	72575	57	E	T1	G2
17.	ŞK	70912	77	E	Ta	G2
18.	TY	98758	57	E	Ta	G2
19.	MYÖ	82802	55	E	T1	G3
20.	ŞÖ	96252	70	E	T1	G3
21.	MÖ	61938	61	E	Ta	G1
22.	İU	84376	83	K	T1	G3
23.	MB	98836	60	E	Ta	G3
24.	ÖHK	61940	83	E	T1	G3
25.	OA	77034	82	E	Ta	G1

TUR T: İlk yapılan TUR patoloji evresi

TUR G: İlk yapılan TUR patoloji derecesi

Orta riskli 29 hastanın 26'sı erkek 3'ü kadın idi. 14'si (%48.3) Ta olup bu hastaların 3'ü (%21.4) G1, 11'i (%78.6) G2 olup G3 saptanmamıştır. T1 olan 15 (%51.7) hastanın 3'ü (%20) G1, 5'i (%33.3) G2, 7'si (%46.7) G3 olarak bulunmuştur (Şekil 4). Orta risk grubundaki hastaların nüks ve ilerleme gösterenlerin patolojik evresi ve grade'i Tablo 8 de verilmiştir.

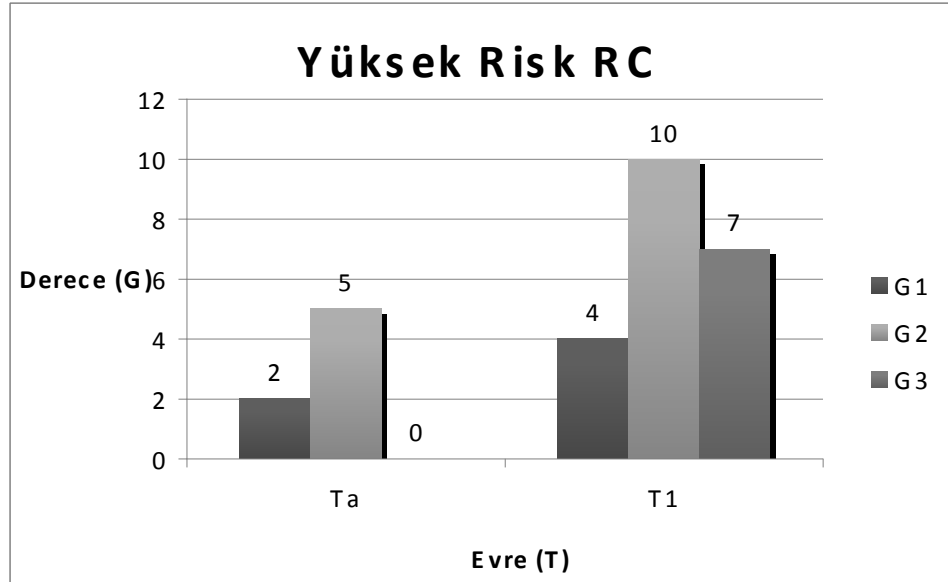


Şekil 4: Orta Risk RC hastalarında tümör grade'inin evrelere göre dağılımı

Tablo 8: Orta riskli RC hastalarında tümörlerin evre ve grade dağılımı

Sıra	İsim	Protokol	Yaş	Cinsi	TUR T	TUR G	Nüks T	NüksG	İlerlemeT	İlerlemeG
1.	SO	6099	68	E	T1	G3				
2.	AU	7434	54	E	T1	G1				
3.	ÇY	13620	66	E	T1	G1				
4.	FÇ	18931	45	K	T1	G2				
5.	HA	37216	80	E	T1	G2	Ta	G1		
6.	SA	55702	64	E	Ta	G2				
7.	NS	92265	53	K	Ta	G1				
8.	İG	92638	83	E	T1	G3				
9.	ZK	94265	64	E	T1	G1				
10.	AD	103189	53	E	Ta	G2				
11.	ZG	110233	79	E	T1	G3				
12.	AÖ	112093	75	E	Ta	G2				
13.	MK	120658	62	E	T1	G3				
14.	MA	133528	47	E	Ta	G2				
15.	AE	144296	77	E	Ta	G2				
16.	EŞ	164464	62	E	Ta	G1				
17.	Hİ	181654	78	E	T1	G2				
18.	MK	201402	56	E	Ta	G2				
19.	MB	207212	81	E	T1	G2				
20.	ŞG	220027	45	E	T1	G2				
21.	İU	78894	74	E	T1	G3			T2	G3
22.	MD	6042	74	E	Ta	G2	Ta	G2		
23.	HK	144238	77	E	Ta	G2	Ta	G2		
24.	MA	181477	75	E	Ta	G2	Ta	G1		
25.	SA	208522	44	K	T1	G3	T1	G3	T2	G3
26.	OM	99966	69	E	Ta	G2				
27.	HG	123267	64	E	T1	G3				
28.	EA	178225	60	E	Ta	G1				
29.	MA	42373	69	E	Ta	G2	Ta	G2		

Yüksek riskli 28 hastanın tamamı erkek idi. 7'si (%25) Ta olup bu hastaların 2'si (%28.6) G1, 5'i (%71.4) G2 olup G3 saptanmamıştır. T1 olan 21 (%75) hastanın 4'ü (%19) G1, 10'u (%47.7) G2, 7'si (%33.3) G3 olarak bulunmuştur (Şekil 5). Yüksek risk grubundaki hastaların nüks ve ilerleme gösterenlerin patolojik evresi ve grade'i Tablo 9 da verilmiştir.



Şekil 5: Yüksek Risk RC hastalarında tümör grade'inin evrelere göre dağılımı

Tablo 9: Yüksek riskli RC hastalarında tümörlerin evre ve grade dağılımı

Sıra	İsim	Protokol	Yaş	Cinsi	TUR T	TUR G	Nüks T	Nüks G	İlerlemeT	İlerlemeG
1.	EB	57342	60	E	Ta	G2				
2.	MÖ	68127	60	E	T1	G1				
3.	AA	83528	76	E	T1	G3	T1	G1		
4.	ŞS	94464	71	E	T1	G2				
5.	MB	94699	68	E	T1	G3				
6.	NK	99727	76	E	Ta	G2				
7.	İD	114450	83	E	T1	G2				
8.	OS	116806	77	E	T1	G3	T1	G2		
9.	FK	118900	58	E	T1	G1	Ta	G1		
10.	İY	120030	74	E	T1	G2				
11.	SD	122549	71	E	T1	G2				
12.	NA	159681	67	E	T1	G2				
13.	NS	161904	79	E	T1	G3				
14.	MT	165007	71	E	T1	G1				
15.	SD	180372	70	E	T1	G2				
16.	AŞ	221863	53	E	Ta	G2				
17.	SS	222073	63	E	Ta	G2				
18.	MK	99030	67	E	T1	G2			T2	G3
19.	RB	123843	55	E	T1	G2			T2	G3
20.	HK	129002	83	E	T1	G3			T2	G3
21.	TK	24457	55	E	Ta	G2	Ta	G2		
22.	MB	30907	63	E	T1	G2	T1	G3		
23.	AB	136941	54	E	Ta	G1	Ta	G1		
24.	RA	161667	63	E	T1	G3	T1	G2		
25.	SA	79434	50	E	Ta	G1	Ta	G1	T1	G2
26.	CS	131921	68	E	T1	G2	T1	G2	T2	G3
27.	HB	133559	75	E	T1	G3	T1	G3	T2	G3
28.	TG	206247	61	E	T1	G1			T2	G3

Düşük riskli 25 hastanın hiçbirinde ilerleme gözlenmezken yalnız 3 (%12) hastada nüks gözlenmiştir. Orta risk grubundaki 29 hastanın 2'sinde (%6.9) ilerleme varken 27 hastada (%93.1) ilerleme olmamıştır. Orta risk grubundaki nüks oranına baktığımızda 5'inin (%17.2) nüks gösterdiği 24'ünün (%82.8) göstermediği tesbit edilmiştir. Yüksek riskli 28 hastanın 7'si (%25) ilerleme olurken 21'inde (%75) ilerleme gözlenmemiştir. Nüks ise yüksek riskli hastaların 11'inde (%39.3) gözlenmiş olup 17'sinde (%60.7) gözlenmiştir (Tablo 10).

Tablo 10: İlerleme-nüks-RC arası ilişki

İlerleme ve Nüks		RİSİKOCHECK						p
		Düşük Risk n=25		Orta Risk n=29		Yüksek Risk n=28		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
İlerleme	yok	25	100	27	93.1	21	75	0.005
	var	0	0	2	6.9	7	25	
Nüks	yok	22	88	24	82.8	17	60.7	0.041
	var	3	12	5	17.2	11	39.3	

RC ile ilerleme arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$). Düşük riskli gruptaki hastaların hiçbirinde ilerleme saptanmazken (%0), orta riskli hastaların %6.9’unda, yüksek riskli hastaların ise %25’i ilerleme göstermiştir. RC ile nüks arasındaki ilişki de aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.041$). Düşük riskli gruptaki hastaların %12’si nüks ederken, orta riskli hastalarda bu oran %17.2 idi. Yüksek risk grubundaki hastalarda ise bu oran %39.3 olarak bulunmuştur.

İlerleme ile RC arasındaki farklılığı yaratan grubun hangisi olduğunu belirlemek için yapılan ileri analizde düşük ile yüksek risk arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0.011$).

Nüks ile RC arasındaki farklılığı yaratan grubun hangisi olduğunu belirlemek için yapılan ileri analizde düşük ile yüksek risk arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0.05$).

Takip süreleri içinde bakıldığında ilerleme gösteren orta riskli 2 hastanın 1’i bir yıl altında ilerleme gösterirken diğeri bir yıl üstünde ilerleme göstermiştir. Yüksek riskli grupta ise 5 hasta (%71.4) bir yılın altında ilerleme gösterirken 2’si (%28.6) bir yılın üstünde ilerleme göstermiştir (Tablo 11). Risk oranı arttıkça ilerlemeye kadar geçen sürenin azaldığını gözlemledik.

Nükse kadar geçen süreye bakıldığında düşük riskli 3 hastanında bir yılın altında nüks gösterdiği bulunmuştur. Orta riskli 5 hastanın 4’ü (%80) bir yılın altında nüks izlenirken 1’inde(%20) 1 yılın üstünde nüks izlenmiştir. Yüksek riskli gruptaki 11 hastanın 9’u (%81.8) bir yılın altında nüksederken 2’si (%18.2) bir yıl sonrasında

nüks etmiştir (Tablo 11). Risk oranı arttıkça nükse kadar geçen sürenin azaldığını gözlemledik.

Tablo 11: İlerleme ve nükse kadar geçen süre ile RC arası ilişki

İlerleme ve nükse kadar geçen süre		RİSİKOCHECK						p
		Düşük Risk n=25		Orta Risk n=29		Yüksek Risk n=28		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
İlerleme	1 yıl altı	-	-	1	50	5	71.4	1.000
	1 yıl üstü	-	-	1	50	2	28.6	
Nüks	1 yıl altı	3	100	4	80	9	81.8	0.566
	1 yıl üstü	-	-	1	20	2	18.2	

Ancak ilerleme ve nükse kadar geçen süre ile RC arasındaki ilişkiye bakıldığında risk kategorisindeki artış ile sürelerin azalması yönünde bir eğilim olmakla beraber bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Sırası ile p=1.00 ve p=0.566).

Nüks sayısı ile RC değerlendirildiğinde düşük riskli gruptaki 3 hastanın 1'i (%33.3) bir kez tekrarlarken 2'si (%66.7) iki ve üstünde tekrarlamıştır. Orta riskli 5 hastanın 4'ü (%80) bir kez tekrarlarken 1'i (%20) iki ve üstünde tekrar etmiştir. Yüksek riskli 11 hastada 7'si (%63.6) bir kez tekrarlarken 4'ü (%36.4) iki ve üstünde tekrar etmiştir (Tablo 12).

Tablo 12: Nüks sayısı ile RC arası ilişki

Nüks sayısı	RİSİKOCHECK						p
	Düşük Risk n=25		Orta Risk n=29		Yüksek Risk n=28		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
1 kez tekrarlama	1	33.3	4	80	7	63.6	0.415
2 ve üstü tekrar	2	66.7	1	20	4	36.4	

Her ne kadar risk kategorisi yükseldikçe nüks sayısında artış gözlenmiş olsa da nüks sayısı ile RC arasındaki istatistiksel ilişki anlamlı bulunmamıştır (p=0.415).

Tümörün belirlenen risk grubu ile RC riski arasındaki ilişkiye bakıldığında RC'e göre düşük riskli olanların 7'si (%28) düşük tümör riskine sahip iken 9'u (%36) orta, 9'u (%36) yüksek tümör riskine sahip bulunmuştur. RC'e göre orta riskli grubun 3'ü (%10.3) düşük tümör riskinde olup 17'si (%58.6) orta, 9'u (%31) yüksek tümör riskine sahipti. RC yüksek olan olan grupta ise 2 (%7.1) hastada düşük tümör riski bulunurken 10 (%35.7) hasta orta, 16 (57.1) hastada tümör riski yüksek saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Tümör riski ile RC riski arası ilişki

Tümör riski	RİSİKOCHECK					
	Düşük Risk n=25		Orta Risk n=29		Yüksek Risk n=28	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Düşük	7	28	3	10.3	2	7.1
Orta	9	36	17	58.6	10	35.7
Yüksek	9	36	9	31	16	57.1

Tümörün belirlenen riski (tablo 3) hastalığın prognozu için önem arz ederken bunun prognostik önemini araştırdığımız RC ile ilişkisine bakıldığında anlamlı olduğu görülmüştür (p=0.004).

5. TARTIŞMA

Mesane kanserlerinin etiyolojisinde kimyasal karsinojenler önemli rol oynarlar. Erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da bilinen en önemli faktörlerden biri sigaradır (48). Yaklaşık olarak mesane kanserlerinin erkeklerde %50'si, kadınlarda %23'ü sigaradan kaynaklanmaktadır. Mesane kanserlerinin yaklaşık %20'si ise mesleki karsinojenlere maruz kalma sonucu oluşmaktadır (2). Bunun dışında pelvik radyasyon, kronik irritasyon ve enfeksiyonlar, siklofosamid ve busulfan, ilaçlar, bazı gıda maddeleri diğer önemli etyolojik faktörlerdir (4).

Sigara içicilik süresi ve mesane kanseri oluşum riski arasında doğrudan bir ilişkinin yanısıra günlük sigara tüketimi ile de yakın ilişki saptanmıştır (49). Sigara başlama yaşının mesane kanseri üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Daha erken yaşta sigaraya başlamanın mesane kanseri riskini arttırdığı hipotezini destekleyen çalışmalar olduğu gibi kanser riskini arttıran asıl nedeni sigara kaynaklı karsinojenlere daha uzun süre maruz kalınması olduğunu düşündüren bulgular da mevcuttur (49, 50).

Sigaranın mesane kanseri yapıcı etkisi cinsiyetten bağımsızdır. Kadınlar sigara kaynaklı kanser riskine en az erkekler kadar duyarlıdır (2). Jeffrey T. ve ark. yaptıkları çalışmada; birbirine yakın sigara maruziyeti olan erkek ve kadınlar için benzer risk tahminleri elde edilmesine rağmen, cinsiyet ile sigara maruziyet süresi arasında istatistiksel bir fark gözlemlenmemiştir. Bundan sigaranın risk faktörü olduğu fakat cinsiyetin risk faktörünü değiştirmediği sonucunu çıkarmıştır (51).

Pasif içicilik de bir risk faktörü olmasına karşın, ortamda bulunan sigara dumanına maruz kalmanın mesane kanseri riskini artırıcı etkisi, aktif sigara içiciliğine göre daha azdır (2). Anthony J. Alberg ve ark. hem aktif içicilik hemde pasif içiciliğin mesane kanser oluşumu üzerine etkilerini araştırmak için prospektif kohort çalışması yapmışlardır. Çalışmalarında aktif sigara içiciliği ile mesane kanseri arasında artmış risk olduğu gerçeğini güçlendirdiğini göstermişlerdir. Pasif içiciliğin artmış mesane kanseri riski ile ilişkili olduğunu gösterebilmek için daha fazla çalışma gerektiğini söylemişlerdir (52).

Mesane kanseri olgularının iş tanımlaması üzerine yapılan bir çalışmada; petrol, kimya ve lastik iş kolunda ve deri iş kolunda 5 yıldan uzun süre çalışma ile mesane kanseri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığını göstermiştir. Literatürde yüksek risk olduğu düşünülen madencilik, boyacılık, motorlu taşıt imali, çiftçilik gibi işlerin bu çalışmada ilişkili bulunmadığını belirtmiştir (53).

Bofetta ve ark.'nın yakın zamanda yaptığı çalışmada; kamyon, otobüs ve taksi şoförlerinde mesane kanseri riskinde anlamlı bir artış belirlemişlerdir (54).

Saç boyaları tüm dünyada özellikle kadınlarda yaygın kullanımda olması ve içerdikleri bazı aromatik aminlerin mutajenik ve karsinojenik özelliklerinin belirlenmesi nedeniyle, toplum sağlığı açısından kaygı uyandırmıştır. Bunu destekler şekilde düzenli olarak kalıcı saç boyası kullanan kadınlarda, göreceli mesane kanseri riskinin artmış olduğu, özellikle yavaş asetilleyicilerde risk artışının daha da çarpıcı olduğu rapor edilmiştir (55).

Mesane kanseri insidansının yıllar içerisinde giderek artması, oluşum ve prognoz ile ilgili araştırmaların zaman zaman çelişen bilgiler içermesi ve mesane kanserinin heterojen yapısı nedeni ile mesane kanseri riskini belirlemeye yönelik çalışmalar son zamanlarda yoğunlaşma göstermiştir. Risk faktörlerinin birlikte değerlendirildiği RC sorgulama formunun mesane kanseri tanısı almış hastalarda prognostik önemini araştıran yapılmış bir çalışma literatürlerde yer almamaktadır. Ancak RC ile ilgili yapılan çalışmalar riskli grubu tanımlayarak erken tümör teşhis ve tedavisine yönelik olmuştur.

Asemptomatik toplulukta mesane kanserlerinin tespit ve tedavisinde medikal kaliteyi artırmak için riske dayalı tarama metodlarına ihtiyaç olmuş ve riskli grubu taramaya odaklanmış risk tahmin anketi (RC) oluşturulmuştur. RC ile tümörden şüpheleniliyorsa semptomlar ortaya çıkmadan önce erken tümör teşhisini sağlayacak girişimsel çalışmaların önemi son zamanlarda üzerinde durulan bir konu haline gelmiştir (56).

Ludecke G. ve ark. mesane kanserinin ürolojide risk faktörleri en geniş çalışılan kanser türü olması nedeni ile üç alt grup tanımlamışlar. Bunlar kişisel risk faktörleri açısından cinsiyet ve yaş, içicilik alışkanlığı ve karsinojen toksinlere mesleki maruziyet olup bu risk popülasyonunu tanımlamaya yönelik bir bilgisayar yazılım programı olan risikocheck formulasyonunu geliştirmişler. Bu formulasyon

riski otomatik olarak hesaplayıp ve kişinin mesane kanseri gelişim riskini göstermektedir. Tüm ürologlar ve pratisyenler için bu araç artmış mesane kanser geliştirme riski ile yaşayan kişileri tespit etme şansı sunmaktadır ve doktorlar; mesane kanser riski olan asemptomatik kişileri tanımlayabilmek için hematüri takibi, sitoloji ve diğer marker takibi ile önleyici yaklaşımları başlatabilmektedirler. Bu yaklaşım mesane kanserli hastaların daha erken evrede yakalanma şansını arttırmıştır. Sonuç olarak kitlesel taramaların azalmasından dolayı tanı ve tedavi giderlerinde azalma, muhtemel mortalite oranlarında azalma ve tedavi oranlarında artma olabileceğini göstermişlerdir (57).

Ludecke'in programında Türkiye'de üroonkoloji derneği mesane kanseri çalışma grubunun 9 merkezden 619'u mesane kanserli ve 586'sı sistoskopik olarak tümörsüz olarak belirlenmiş, yaş ile cinsiyetleri karşılaştırılmış toplam 1205 kayıtlı kişi yer almıştır. Bu çok merkezli çalışmada; bir anket olan RC'in, orta ve yüksek risk grupları tümör beklentisi içinde sınıflandırıldığında %62.5 doğrulukta, %71.5 sensitivitede ve %52.3 spesifitede mesane kanserli hastaları tespit edebileceğini göstermişlerdir. Yalancı negatiflik %39.7 olup ileri alt analizler bu grupta düşük riskli kasa invaze olmayan tümör vakalarının toplandığını göstermişlerdir (58).

Biz çalışmamızda mesane kanserli hastalarda RC'in prognostik önemini inceledik. Öncelikle RC'in alt grup analizlerini yaparak risk dağılımlarını değerlendirdik. Aynı risk faktörlerine (sigara içiciliği ve risk taşıyan meslekler) sahip kişilerde farklı yaş gruplarının RC riskinin değişmediği gözlenirken, aynı yaş aralığında ve aynı risk faktörlerine sahip kişilerde farklı cinsiyette RC riskinin değişmediği sonucuna varılmıştır.

Sigara içiciliği yönünden hastalar incelendiğinde sigara içiciliğinin süresi ve sigaranın miktarı arttıkça RC riskinin arttığı görüldü. Aktif sigara içiliği ile sigarayı en az 5 yıl süre ile içmeyen grup karşılaştırıldığında sigarayı bırakmış olan grubun RC riskinin azaldığı gözlemlendi.

Risk taşıyan meslekler açısından incelendiğinde risk altında kalınan süre arttıkça RC riskinin arttığı gözlemlendi.

Hem sigara içicisi hem de risk taşıyan mesleğe sahip kişiler yalnız sigara içen ya da yalnız risk taşıyan mesleğe sahip kişilere göre daha fazla RC riskine sahip olarak bulundu.

Bu alt grup analizlerinden sonra RC' in prognostik önemine baktığımızda RC'e göre artan risk ile hastalığın evresinin arttığını ancak grade'inin RC ile ilişkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır. Bunun nedeninin patolojideki eski sınıflama ile yeni sınıflama arasındaki farklılıktan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Şöyle ki eski sistemdeki grade 3, yeni sistemdeki yüksek grade'li karsinomları karşılamaktadır. Diğer taraftan WHO'daki grade 1 ve 2 'nin direkt bir karşılığı yoktur. Örneğin grade 1 lezyonlar yeni sistemde bazen düşük malign potansiyelli papiller ürotelial neoplazma, bazen de düşük dereceli papiller ürotelyal karsinoma karşılık gelmektedir. Eski sistemdeki grade 2 lezyonlar da geniş bir spektruma yayılır. Bunlar yeni sistemde bazen düşük dereceli papiller karsinoma, bazen de yüksek dereceli papiller karsinoma denk düşerler (59).

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri ile ilgili en önemli sorun, bu tümörlerin %50-70'inin nüks gösterebilmesi ve %20-50'sinin de ilerleme gösterebilmesidir(59). Çalışmamızda RC'in artan riski ile hastalığın ilerlemesi ve nüksü arasındaki ilişki anlamlı bulunurken, RC riski arttıkça ilerleme ve nükse kadar geçen sürelerde azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı şekilde risk kategorisi arttıkça nüks sayısı artarken istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlerleme ve nükse kadar geçen süre ile nüks sayısının anlamlı olmamasının birkaç nedeni olabilir. Bunlardan birincisi hastaların takip sürelerinin değişken olmasıdır ki çalışmamızda ilk 6 aydan sonra düzenli takibe gelmeyen hastalar olduğu gibi en az 5 yıl süre ile düzenli takip edilen hastalarda mevcuttu. İkinci neden hasta sayısının az olması olabilir ki hasta sayısı arttıkça RC riskindeki artış ile ilerleme ve nükse kadar geçen süre ve nüks sayısı arasındaki ilişki anlamlı olarak saptanabilir. Diğer bir neden hastalara verilen intravezikal kemoterapi veya immunoterapinin ilerleme ve nükse kadar geçen süre ile nüks sayısını etkilemesi olabilir. Çalışmamızda yer alan hastalardan intravezikal BCG tedavisi alanlar 2 yıl üzerinde ilerleme gösterirken tedavi almayan hastalar daha erken sürede ilerleme göstermiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamasının bir nedeni de T1 olarak kabul edilen hastaların T2 evresinde olabilmesidir. Yapılan çalışmalarda genel olarak tümör evresinde %9-49 oranında düşük evreleme yapıldığı saptanmıştır(59). Dolayısıyla verilen tedavi veya risk düzeyinin farklı oluşu bu hastaların ilerlemeye kadar geçen süreyi etkilememesi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış

olabilir. Ayrıca yukarıda bahsedilen grade sınıflamasındaki değişikliklerin ilerleme üzerine de etkili olabileceği düşünüldü. Bu nedenle çalışmamızdaki hastaların patolojisi tek patolog tarafından tekrar değerlendirildi. Eski ve yeni sistemler korele edilerek tüm vakalar değerlendirildi. Grade'deki sistem değişikliğinin ilerlemeye kadar geçen süreyi etkileyecek bir faktör olmadığı sonucuna varıldı. Nüks eden hastalar arasında intravezikal tedavi alanlar ile almayanlar arasında nükse kadar geçen süre ve nüks sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Nükse kadar geçen süre ve nüks sayısını etkileyen faktör intravezikal tedavi olmuş ancak hastaların %52.7'si çeşitli sebeplerle (kansere bağlı ölüm, diğer ölümler ve takipten çıkma) tedavi protokollerini tamamlayamamıştır. Bu da nükse kadar geçen süre ve nüks sayısını istatistiksel olarak etkilemiş olabilir. Aynı şekilde bu yorum ilerlemeye kadar geçen süre içinde yapılabilir.

Çalışmamızda RC riski kategorisindeki artış ile prognostik faktörler kullanılarak elde edilen tümörün risk gruplarındaki artış da anlamlı bulunmuştur. Bu bize tümörün belirlenen risk grupları gibi RC risk gruplarının da prognostik öneme sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Benzer biyolojik davranış gösterecek hastaları aynı grupta toplayarak izlem ve tedavinin olabildiğince kişiselleştirilmesi ve standardize edilmesi çabaları uzun süredir devam etmektedir. Uygun bir sınıflandırmanın hastayı gereksiz tedavi ve girişimlerden korurken aynı zamanda olası nüksleri önlemeyi veya azaltmayı hedeflemesi, özellikle ilerleme ve mortaliteden koruması ya da en aza indirecek özellikte olması gerekmektedir (59). Son yıllarda çalışmalar bu konu üzerine odaklanmıştır. Ancak bu soruya gerçekçi ve doğru bir cevap bulabilmek için çok merkezli büyük serilerde yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda mesane tümörü nedeni ile TUR-Tm yapıp ve takip edilmiş 82 hastanın RC sorgulama formuna göre belirlenen düşük, orta ve yüksek risklere göre sınıflandırılmasından sonra evre, grade, ilerleme, nüks, ilerleme ve nükse kadar geçen süre, nüks sayısı ve belirlenen tümör risk grupları ile ilişkisini inceledik.

1. Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde ilk uygulanması gereken tedavi TUR-Tm olup takiplerinde oluşabilecek olan nüks ve ilerlemenin öngörülmesi için riske dayalı tarama metodu olan RC sorgulama formu kullanılabilir.
2. Çalışma sonuçlarımızın istatistiksel verilerine bakıldığında RC sorgulama formuna göre risk arttıkça hastaların nüks ve ilerleme gösterme riskinin arttığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde risk arttıkça hastaların evresinin arttığı gözlemlenirken, hastaların grade'i ile ilişkilendirilememiştir. İlerleme ve nükse kadar geçen süre ve nüks sayısı ile RC arasında bir ilişki saptanmamıştır.
3. Yapılan çalışmalar RC sorgulama formunun mesane kanseri gelişme riskini gösterdiğini ve asemptomatik kişileri tanımlayabilmek için hematüri takibi, sitoloji ve diğer marker takibi ile önleyici yaklaşımların başlatılabileceğini göstermişlerdir.
4. Tümörün belirlenen riski hastalığın prognozu için önem arz ederken bunun prognostik önemini araştırdığımız RC ile ilişkisine bakıldığında anlamlı olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda risikochek sorgulamasında belirlenen risk düzeyi ile hastalığın prognozu arasında bir ilişki saptanmakla birlikte bu görüşümüzün, daha fazla sayıda hasta içeren başka çalışmalar ile de desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Bedük Y. Mesane tümörleri. Anafarta K, Göğüs O, Bedük Y, Arıkan N (Editörler). Temel Üroloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1998: p.725-740.
2. Özen H, Türkeri L. Üroonkoloji kitabı. Ankara: Ertem Basım Yayın, 2007: 151-257.
3. Üroonkoloji Derneği (Türkiye). Mesane tümörlerinde tanı ve tedavi. İstanbul: Dernek;2003.
4. Messing EM (çeviri: Baltacı S, Zümrütbaş AE, Akand M, Gülpınar Ö). Üriner traktın ürotelyal tümörleri. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Editörler). Campbell Urology. 8. Baskı. 4.Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. s.2732-65.
5. Meijden A, Böhle A, Oosterlinck W, Lobel B, Rintala E, Solsona E et al. Non-muscle invasive bladder cancer. EAU Guidelines 2005. s.1-50.
6. Catalona WJ.: Urothelial tumors of urinary tract. In Saunders WB. (Eds): Campbell's urology. Sixth Ed. Vol. 2, Philadelphia: Saunders Co: 1992. p. 1094-158.
7. Macfalan MT (çeviri: O.İnci). Ürotelyal kanserler. İnci O (Editör). Üroloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. s.149-57.
8. Heney NM. Transitional cell carcinomas of the urinary tract. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, Miles BJ (Eds.). Comprehensive textbook of genitourinary oncology. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Co;2000. p.279-524.
9. Sauter G, Algaba F, Amin MB, Busch C, Cheville J, Gasser T. Non-invasive urothelial tumors. In: Eble JN, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I (Eds.). Patology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. 1st ed. Lyon:IARC pres; 2004. p.110-2
10. İnci O, Aydın S. Mesane tümörlerinde ender metastazlar.Türk Üroloji Dergisi 1990; 16(4):461-3.
11. Qasho R, Tommaso V, Rocchi G, Simi U, Deflini R. Choroid plexus metastasis from carcinoma of the bladder: case report and review of the literature. Journal of Neuro-Oncology 1999;45:237-40.

12. Morgan K, Srinivas S, Freiha FS. Synchronous solitary metastasis of transitional cell carcinoma of the bladder to the testis. *Urology* 2004;64(4):808-9.
13. Zennami K, Yamada Y, Nakamura K, Aoki S, Taki T. Solitary brain metastasis from pT1, G3 bladder cancer. *International Journal of Urology* 2008;15:96-8.
14. Akman Y, Cam K, Kavak A, Alper M. Extensive cutaneous metastasis of transitional cell carcinoma of the bladder. *International Journal of Urology* 2003;10:103-4.
15. Dillioğlugil Ö. Genitoüriner kanserlerde evrelendirme prensipleri. İstanbul: Deomed.Medikal Yayıncılık, 2001: 70-5.
16. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004;46:170-176.
17. Öge Ö, Atsü N, Gemalmaz H, Özen H. Mesane kanserinin ilk tanısında BTA stat testinin yerinin irdelenmesi. *Türk Üroloji Dergisi* 2002; 28(1): 33-7.
18. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström U, Stöckle M, Sternberg C. Non-muscle invasive bladder cancer. *EAU Guidelines* 2002. s.1-45.
19. İnci O. Urogenital Tümörler. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri 1995 s. 51-104.
20. Herranz-Amo F, Diez-Cordero JM, Verdu-Tartajo F, Bueno-Chomon G, Leal-Hernandez F, Bielsa-Carillo. Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 1999;36:221-224.
21. Goessl C, Knispel HH, Millar K, Klan R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997;157:480-481.
22. Akdilli A, Pekindil G. Üroradyoloji. İnci O. (Editör). Ürolojide tanı yöntemleri'nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1996 s.2-109.
23. Brunelle S, Kinders B, Murchison H, Pfafzgraf R, Root R: Rapid detection of bladder tumour antigen in urine with the Bard stat assay. Presented at the international congress of clinical chemistry, Wembley, U.K. 1996.
24. Han M, Schoenberg MP. The use of molecular diagnostics in bladder cancer *Urol Oncol* 2000; 5:87-92.

25. Mungan NA, Atan A, Tekdoğan ÜY, Gürbüz Y, Kiemeney LA, Witjes JA. Mesane kanserinin tespitinde BTA stat testi ile idrar sitolojisinin tanısal değerlerinin karşılaştırılması. Türk Üroloji Dergisi 2002; 28(3): 276-80.
26. Glas A, Roos D, Deutekom M, Zwinderman A, Bossuyt P, Kurth K. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. J Urol 2003;169:1975-1982.
27. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly used bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. Urology 2003;61:109-118.
28. Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. Eur Urol 2005;47:736-748.
29. Atakan İH, Kaplan M, Kaya E, Alagöl B, Candan L, İnci O. Mesane tümörlerinin tanı ve izleminde Bard Bladder Tümör Antigen testi ile idrar sitolojisinin karşılaştırılması. Türk Üroloji Dergisi 2000;26(1):36-41.
30. Kaya E, Atakan İH, Alagöl B, Ersoy E, Kaplan M, İnci O. Mesanenin değişici epitel hücreli kanseri tanısında nükleer matriks protein 22 (NMP22)'nin yeri. Türk Üroloji Dergisi 2001;27(3):279-84.
31. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M; Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. J Urol 2004;171:135-138.
32. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmstrom PU, Jocham D, Brennhovd B, Johansson E, Gartner T, Lange N, van den Bergh H, Leisinger HJ. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer - a multicenter study. J Urol 2003;170:226-229.
33. Zaak D, Kriegmair M, Stepp H, Baumgartner R, Oberneder R, Schneede P, Corvin S, Frimberger D, Knuchel R, Hofstetter A. Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid: results of 1012 fluorescence endoscopies. Urology 2001;57:690-694.

34. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodriguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;163:73-78.
35. Sylvester RJ, van der Meijden aP, Oosterlinck W, Witjes A, Bouffieux C, Denis L, Newling D, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladd.- cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466-477.
36. Skinner DG. Cancer of the bladder. Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (Eds.). Adult and pediatric urology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.1297-1363
37. Soloway MS, Sofer M, Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002;167:1573-83.
38. Atakan İH, Kaya E, Kaplan M, Alagöl B, İnci O. Yüzeyel mesane tümörlerinde intrakaviter BCG uygulaması. *Türk Üroloji Dergisi* 1999; 25(2):123-6.
39. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
40. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001; 166:1296-9.
41. Witjes JA, Caris CT, Mungan NA, Debruyne FM, Witjes WP. Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C alone in patients with superficial bladder cancer. *J Urol.* 1998 Nov; 160(5):1668-71; discussion 1671-2.
42. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmeae-Guerin. versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682-687.
43. Kamat MR, Kulkarni JN, Tongaonkar HB, Dalal AV. Intravesical bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer: experience with Danish 1331 strain. *J Urol* 1994;152(5):1424-8.

44. Kolodziej A, Dembowski J, Zdrojowy R, Wozniak P, Lorenz J. Treatment of high-risk superficial bladder cancer with maintenance bacille Calmette-Guerin therapy: preliminary results. *BJU International* 2002;89:620-2.
45. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarasody MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-1129.
46. Atakan İH, Kaplan M. Yüzeysel mesane tümörlerinde tedavi prensipleri. *Erözensi NA, Ataus S (Editörler). Üroloji* 2004. İstanbul: Ayhan Matbaası; 2004. s.75-83
47. Sylvester R, Oosterlinck W, Van der Meijden aP, A. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186-2190
48. Van der Poel HG, Mungan NA, Witjes JA. Bladder cancer in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1999;10(3):207-12.
49. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, et al. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000;89:630-639.
50. Zeegers MPA, Kellen E, Buntinx F, et al. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World Urol.* 2004;21:392-401.
51. Jeffrey TO, Qiang L, Nachimuthu N, Curtis JM, Michael C. Cigarette Smoking and the Risk of Bladder cancer in men and women. *Tobacco Induced Disease* 2(3):141-144, 2004
52. Anthony J A, Anthony K, Jeanine MG, Lisa G, Alyce EB, Sandra CH, Marie DW, Kathy JH, George WC. A Prospective cohort study of bladder cancer risk in relation to active cigarette smoking and household exposure to secondhand cigarette smoke. *American Journal of Epidemiology* 165(6):660-666, 2007

53. Gürsoy G. 1993-1998 Yıllarında İzmir ilinde tanı almış 15 yaş üzeri erkeklerde mesane kanseri olgularının meslek ve iş tanımlaması. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı Doktora Tezi, İzmir, 2007.
54. Boffetta P, Silveira DT. A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure. *Epidemiology* 2001;12:125-130.
55. Gago-Dominguez M, Chan KK, Ross RK, et al. Permanent hair dyes and bladder- cancer risk. *Int J Cancer* 2001;94:905-906.
56. Govorov A. “6 th Meeting of the European Society of Oncological Urology”, *Expert Reviews Anticancer Ther.* 9(4), 2009;397-399
57. Ludecke G, Weidner W. Riskocheck©, an internet-based instrument to identify risk populations for bladder cancer: experiences of 2 years’ online risk check in four languages. *European Urology Supplements*, Volume 5, Issue 2, 2006;254-254
58. Ludecke G, Turker P, Gunlusoy B, Yildirim A, Aslan G, Mungan A, Baltaci S, Kaplan M, Bozlu M, Sahin H. Risk-adapted screening in bladder cancer as a new strategy in bladder cancer is feasible using a computer-based questionnaire, risikocheck 4.0, evaluated in an international multicenter trial *European Urology Supplements*, Volume 7, Issue 3, 2008;136-136
59. Bedük Y. Kasa invaze olmayan mesane kanserinde ne değişti? *Üroonkoloji Bülteni*, Sayı 2, 2008;003-009

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu

TOPLANTI TARİHİ :23.06.2009

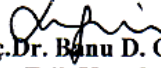
TOPLANTI NO : 2009/08

KARARLAR :

1- Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığının “Mesane Kanseri Hastalarda risk Kontrolü Sorgulamasının (RISIKOCHECK) Prognostik Önemi” konulu çalışmasının Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç. Dr. Banu D. GÜN
Hastane Etik Kurulu Başkanı

Ek 2: Riskocheck Sorgulama Formu

Mesane kanseri için Risk Kontrolü Sorgulaması?

Sahsi Sorular

Yas: 50 - 59 yaslar arasi

Cinsiyet: **Erkek**

Tütün içimi aliskanligi ile ilgili sorular

Hiçbir zaman tütün içmemiş olanlar

lütfeñ mesleki risklere maruz kalma ile ilgili sorularla devam ediniz

Kaç yıl aktif içici durumundaydınız?

--	--

Lütfen içtiğiniz türü belirtiniz.

Sigara

Günde kaç adet sigara/püro/pipo içiyorsunuz?

--	--	--

Kaç yıl hiçbirsey içmediniz?

--	--

**Toplam içilmiş
sigara/püro/pipo adedi**

4

					0
--	--	--	--	--	---

Mesleki risklere maruz kalma ile ilgili sorular

Kaç yıl aktif olarak çalışdınız?

--	--

[illegible]

Risk siniflandirmasi

Cevaplarınız sizin aşağıda belirtilen risk sınıfında olduğuzu göstermektedir.

1.Sınıf risk:

2.Sinif risk:

Mesane kanser gelişim riskinin orta olduğu risk sınıfı.

3.Sinif risk:
