

MESANE YIKAMA SİTOLOJİSİ: İNVAZİV OLMAYAN ÜROTELYAL KANSERLERDE MESANE İÇİ MITOMİSİN-C TEDAVİSİ SONRASI İZLEMDE KULLANILABİLİR Mİ?

BLADDER WASHING CYTOLOGY: USABILITY DURING FOLLOW-UP AFTER INTRAVESICAL MITOMYCIN C FOR NONINVASIVE UROTHELIAL CANCER

Fulya KÖYBAŞIOĞLU*, Binnur ÜZMEZ ÖNAL*, Ünsal HAN*, Ayşegül ADABAĞ*, Metin KILIÇ**

* S.B. Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, ANKARA

** S.B. Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: Cytoscopic evaluation alone is inadequate in detecting residual tumor after intravesical therapy. Intravesical experimental evidence indicates that mitomycin C cause denudation and flattening of the noninvasive urothelial tumors, often leaving tumor which may not be visible on endoscopic examination. Cytology has limited value for low grade tumors because of the toxic and metabolic effects of the intravesical chemotherapeutic agents on the urothelial epithelium. Aim of this study is to review our experience regarding the value of urine cytology on follow up after intravesical mitomycin C therapy for noninvasive urothelial cancer in addition to observe any potential therapy induced-influence of mitomycin C.

Materials and Methods: Study group consisted of 31 patients, after exclusion of 3 patients, 28 patients were given courses of intravesical mitomycin C for recurrent or newly diagnosed noninvasive urothelial carcinoma of the bladder. All of the 28 patients were underwent cytoscopy, bladder washings and TUR before and 4 weeks after therapy. Cytospin slides were stained with May Grünwald Giemsa. Four cyto-diagnostic categories were applied: nondiagnostic, benign, suspicious and malignant. Besides, cellular parameters such as background, cellularity, nuclear& cytoplasmic features were evaluated. In histopathologic evaluation, cases were graded according to 2004 WHO classification.

Results: Of the 28 patients treated, 13 had complete responses while 10 had partial responses and 5 were nonresponders. Distribution of diagnosis in study population was as follows: 13 cases benign; 9 cases malignant; 6 cases suspicious. Although in majority of cases, cytological features depending on –obviously-metabolic and toxic effects of MMC were observed; six cases were diagnosed as suspicious since nuclear hyperchromasia and nucleomegaly were conspicuous. In complete response group; sensitivity, specificity and accuracy rates for urothelial carcinomas were 66.6%, 55.5%, 58.3%, respectively; in low grade tumors and 100%, 100%, 100% for high grade tumors respectively. Among the tumors with partial response, low grade tumors displayed 100%, 83.3%, 85.7% and high grade ones had 100%, 100%, 100% sensitivity, specificity and accuracy rates, respectively.

Conclusion: Our data suggest that cytologic evaluation was an accurate predictor of residual tumor or new tumor occurrence for patients with initial high grade urothelial tumors. However, it reflects a reduced sensitivity of urinary cytology in low grade category due to the overlapping of cytopathic and/or real malignant cellular changes. In other words for low grade category, positive urine cytologic data, in the absence of endoscopically detectable tumor, can be assumed to represent either residual cancer or cytopathic effects of the Mitomycin-C therapy. Team cooperation between the urologist and (cyto) pathologist is crucial for follow up after treatment of urothelial carcinomas.

Key words: Urine cytology, mitomycin C, bladder cancer

ÖZET

Mesane içi tedavi sonrası rezidüel tümörü saptamada sistoskopi yanı sıra mesane yıkama sitolojisi uygulanmaktadır; ancak kemoterapinin ürotelyumdaki etkilerine bağlı morfolojik değişikliklerle düşük-dereceli-tümörlerin hücresel değişikliklerinin ayırımındaki güçlük, sitolojinin kullanımını kısıtlamaktadır. Çalışmada, mitomisin C'nin sitopatik etkilerini ve invaziv olmayan-ürotelyal kanserlerin tedavi sonrası izleminde mesane yıkama sitolojisinin kullanılabilirliğini araştırdık.

Mitomisin C tedavisi 28 olguya uygulandı. Tedavi öncesi ve tedaviden 4 hafta sonra sistoskopi, mesane yıkama sitolojisi, TUR yapıldı. Olgular, kontrol sistoskopilerindeki tümör boyutu ve mesane yıkama sitolojisi verilerine göre 'tam, kısmi ve yetersiz cevap gösterenler' olarak gruplandırıldı. Sitomorfolojik tanı kategorileri: nondiyagnostik, benin, kuşkulu, malin olarak belirlendi. Kemoterapinin etkileri yönünden hücresellikle nükleer ve sitoplazmik özellikler incelendi. TUR materyalleri DSÖ'ye göre derecelendirildi.

Dergiyeye Geliş Tarihi: 04.07.2005

Yayına Kabul Tarihi: 12.09.2005 (Düzeltilmiş hali ile)

Tedavi sonrası 13 olguda tam, 10'unda kısmi, 5'inde yetersiz cevap alındı. Mesane yıkama sitolojisinin duyarlılık, özgüllük, tanı doğruluğu oranları; tam cevap alınan düşük dereceli tümörlerde %66.6, %55.5, %58.3; yüksek derecelilerde %100, %100, %100'dür. Bu oranlar, kısmi cevap alınan düşük derecelilerde %100, %83.3, %85.7; yüksek derecelilerde %100, %100, %100'dür.

Yüksek dereceli-invaziv olmayan ürotelyal kanserlerde mesane içi kemoterapi sonrası rezidü tümörün veya nüks gelişiminin saptanmasında sitoloji güvenle kullanılabilir. Düşük-dereceli-tümörlerde ise sistoskopi normalden saptanan pozitif idrar sitolojisi, rezidüel kansere veya mitomisin C'nin sitopatik etkisine bağlı olabilir. Mesane içi tedavi uygulanmış ürotelyal kanserlerin izleminde ürolog ile (sito) patolog arasında ekip çalışmasına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Üriner sitoloji, mitomisin C, mesane kanseri

GİRİŞ

Günümüzde, mesanenin invaziv olmayan ürotelyal kanserlerinde (Ta-T1) transüretral rezeksiyonu takiben mitomisin C (MMC) vb. ajanlar ile intravezikal kemoproflaksi kullanılmaktadır¹⁻³. Üriner traktın ürotelyal kanseri nedeni ile tedavi olan hastaların izleminde sitolojik inceleme ilk basamakta en değerli tanı yöntemidir^{4,5}. Eksfoliyatif ürünler ve mesane yıkama sitolojisinin duyarlılığı birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Üriner sitolojinin duyarlılığı, yüksek derecede diferansiyel mesane kanserlerinde %96'dan yüksektir^{6,7}. Sitotoksik ajanlar ile mesane içi tedavi, tümör progresyonunu önlemek ve invaziv olmayan ürotelyal kanserlerin yüksek nüks oranını düşürmek amacı ile yapılmaktadır⁸.

Mesanenin invaziv olmayan ürotelyal kanserlerinin tedavisi için rezeksiyon biyopsiyi takiben uygulanan mesane içi MMC'nin hastaların %30-50'sinde rezidüel tümörü ortadan kaldırdığı gözlenmiştir^{3,9}.

Bu çalışmada MMC'nin sitopatik etkileri dışında invaziv olmayan yüksek yada düşük dereceli ürotelyal kanserlerin mesane içi MMC ile tedavisi sonrası izleminde mesane yıkama sitolojisinin değeri araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Daha önce mesane içi tedavi uygulanmamış nüks veya yeni tanı almış, invaziv olmayan ürotelyal kanserli 31 olgu MMC tedavi programına alınmıştır. 31 olgunun 26'sı erkek (%89.8), 5'i kadın (%16.1) idi. Yaş ortalaması 60.5 (43-77)'dir. Serimizdeki 31 olgudan 1'i ilk kemoterapiden sonra kontrole gelmediği; diğer 2 olgudan birinin ilk kontrolünde, diğerinin ise 2. kontrolünde üriner sitolojik inceleme ve TUR'da nüks saptanması ve invazyon göstermesi nedeni ile radikal sistektomi yapıldığı için toplam 3 olgu çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya katılan tüm hastalarda genel fizik muayene, sistoskopi ve rutin tetkikler uygulandı. TUR öncesi mesane yıkama suyu örnekledi. Mesane yıkama sularından sitosantrifüj yöntemi kullanılarak 2 adet preparat hazırlandı. Havada kurutulularak tespit edilen yayma preparatlar May Grünwald Giemsa (MGG) ile boyandı.

TUR uygulanan hastalara ilk 24 saatte 50 ml distile su içerisinde 50 mg MMC, mesanede 2 saat kalacak şekilde mesane içi uygulandı. TUR'dan sonraki 24 saat içinde yapılan ilk mesane içi MMC tedavisi sonrası üç kez daha haftalık adjuvan tedaviyle devam edildi. TUR'dan dört hafta sonra kontrol sistoskopisi ve mesane yıkama sitolojisi uygulandı. TUR'dan sonra kontrol ve mesane içi tedavileri 3., 6., 9. ve 12. aylarda yapıldı. Kontrollerde hastalar; tam kan sayımı, idrar tetkiki, idrar kültürü, sistoskopi, şüpheli alan biyopsisi ve mesane yıkama suyu sitolojisi ile değerlendirildi.

Cevap	Sistoskopi	Sitoloji
Tam (n=13)	Sistoskopide tümör yok	Üriner sitolojik bulgular negatif
Kısmi (n=10)	Sistoskopide tümör boyutunda %50 veya daha fazla küçülme	Üriner sitolojik bulgular pozitif
Yetersiz (n=5)	Sistoskopide tümör boyutu aynı yada %50'den az küçülme	Üriner sitolojik bulgular pozitif

Tablo 1. Mitomisin C ile mesane içi tedavi sonrası cevap kategorileri

Sistoskopi negatif, mesane yıkama sitolojisi de negatif olgular, kontrollerde de negatif değerlendirilmiş ise 'Tam Cevap (TC)' olarak kabul edildi. Sistoskopide tümör çapı %50'den fazla küçülmüş veya mesane yıkama sitolojisi pozitif, ancak sistoskopi negatif ise 'Kısmi Cevap (KC)' ka-

bul edildi. Sistoskopide tümör aynı boyutta yada %50'den az küçülme var veya mesane yıkama sitolojisi pozitif ise 'Yetersiz Cevap (YC)' kabul edildi (Tablo 1). Bu hastaların tedavi planları değiştirilmedi. Böylece hastalar 12 aylık takiplerinde toplam 8 kez MMC tedavisi aldı.

Mesane yıkama sıvısı sitolojisinde kemoterapinin metabolik ve toksik etkileri yönünden; zemin, hüresellik, hücre şekli, çekirdek-sitoplazma oranı, çekirdek şekli, çekirdek sayısı, çekirdek periferi, nükleol belirginliği, hiperkromazi ve kromatin yapısı ile sitoplazmik özellikler gibi kriterler esas alındı. Değerlendirme sonucu 4 grup oluşturuldu: 1- Nondiyagnostik sitoloji (teknik yetersizlik veya düşük hüresellik), 2- Benin sitoloji, 3- Kuşkulu sitoloji (genellikle kemoterapiye bağlı atipi nedeniyle), 4- Malin sitoloji (düşük-yüksek dereceli). Kuşkulu sitoloji olarak değerlendirilen olgular malin kabul edildi.

TUR materyali normal rutin takipten sonra HE ile boyandı ve 'DSÖ 2004 sınıflamasına göre derecelendirme' esas alındı¹⁰. İstatistiksel değerlendirmede; tam veya kısmi cevap olarak değerlendirilen olgularda mesane yıkama sitolojisinin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları saptandı, kullanılan formüller aşağıda belirtilmiştir¹¹:

Duyarlılık = Gerçek Pozitif x 100 / (Gerçek Pozitif + Yalancı Negatif)

Özgüllük = Gerçek Negatif x 100 / (Gerçek Negatif + Yalancı Pozitif)

Doğruluk = (Gerçek Pozitif + Gerçek Negatif) x 100 / (Gerçek Pozitif + Gerçek Negatif + Yalancı Negatif + Yalancı Pozitif).

BULGULAR

TUR sonrası histopatolojik değerlendirmede; 28 olgunun 20'sinde düşük dereceli; 8'inde yüksek dereceli-invaziv olmayan ürotelyal kanser saptanmıştır. Mesane yıkama sularının değerlendirmesinde; 28 olgunun 13'ünde (%46.4) tam cevap, 10'unda (%35.7) kısmi cevap, 5'inde ise (%17.85) yeter-

siz cevap alındı. Olgularda alınan cevaplara göre tümör derecelendirmesi Tablo 2'de görülmektedir.

28 olgunun 13'ü benin sitoloji, 9'u malin sitoloji, 6'sı kuşkulu sitoloji olarak değerlendirildi. Kuşkulu sitoloji tanımı verilen olgular malin kabul edilerek; duyarlılık, özgüllük, ve tanı doğruluğu oranları hesaplandı. Tam ve kısmi cevap alınan olguların duyarlılık, özgüllük ve tanı doğruluğu oranları Tablo 3'de belirtilmiştir.

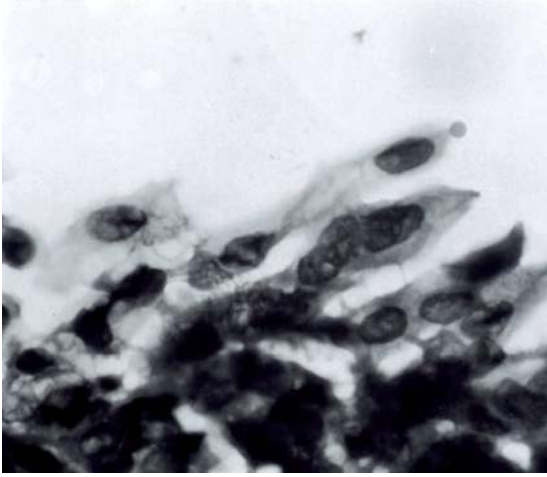
	Düşük Derece	Yüksek Derece	Toplam
Tam Cevap	11	2	13 (%41.9)
Kısmi Cevap	7	3	10 (%32.2)
Yetersiz Cevap	2	3	5 (%16.1)
Değerlendirmeye alınmayan	3	-	3 (%9.6)
Toplam	23 (%74,2)	8 (%25,8)	31

Tablo 2. Cevap kategorilerine göre tümör derecelerinin karşılaştırılması

Değerlendirmeye alınan 28 olgudan 6 tanesinde maliniteyle ayırt edilemeyecek şekilde MMC kullanımına bağlı sitotoksik değişiklikler izlenmiş olup "Kuşkulu Sitoloji" olarak rapor edilmiştir (Resim 1). Söz konusu olguların 3'ünde TC, 2 olguda KC ve 1 olguda YC alınmıştır. Mesane içi kemoterapiye bağlı hücrelerde gözlenen sitopatik değişiklikler Tablo 4'de izlenmektedir. Gereç-Yöntemde tanımlanan diğer toksik ve metabolik etkiler dışında kirli zemin, nükleus-sitoplazma oranının çekirdek lehine artması, nükleer membran düzensizliği ve hiperkromazinin birlikte görülmesi "Malign Sitolojik" kriterler olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte tam cevap alınan bir olgunun MMC tedavisi sonrası kontrolünde yıkama sitolojisinde gözlenen izole hiperkromazi nedeniyle "malinite kuşkusu" belirtildi. Bu olgunun takip süresi 12 ay olup sistoskopi tetkikinin normal olması nedeniyle mesaneden randomize biyopsiler alındı ve üst üriner sistem idrar sitolojileri de dahil olmak üzere patoloji saptanmadı.

	Tam Cevap (%) (n=13)			Kısmi cevap (%) (n=10)		
	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
Düşük Derece	55.5	66.6	58.3	83.3	100	85.7
Yüksek Derece	100	100	100	100	100	100

Tablo 3. Cevap kategorilerine göre duyarlılık, özgüllük ve tanı doğruluk oranları



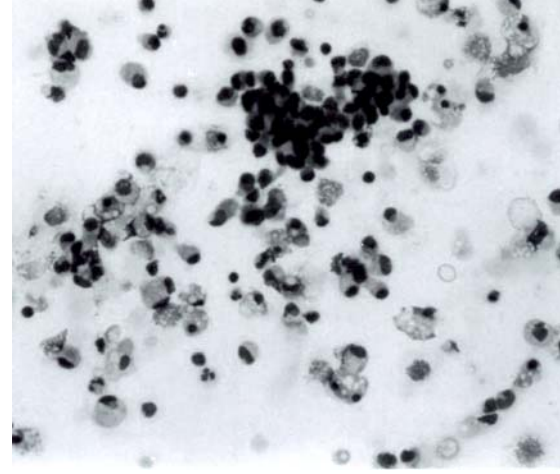
Resim 1. Kuşkuolu sitoloji olarak tanı alan yalancı pozitif ve kemoterapinin metabolik ve toksik etkilerinin belirgin olarak izlendiği olguda, ürotelyal hücrelerde çekirdek-sitoplazma oranında artış, nükleomegali ve yer yer sitoplazmik vakuolizasyon (Mesane yıkama suyu x 400, MGG).

Sitopatolojik Bulgular	n (%)
Hüreselliğin artışı	18 (64.2)
Nükleus/sitoplazma oranında artış	15 (53.5)
Sitoplazmik Genişleme	13 (46.4)
Nükleer Genişleme	13 (46.4)
Sitoplazmik Vakuolizasyon	12 (42.8)
Anizokaryozis	9 (32.1)
Hiperkromazi	9 (32.1)
Kaba Kromatin	9 (32.1)
Multinükleasyon	7 (25)
Megakaryozis	6 (21.4)

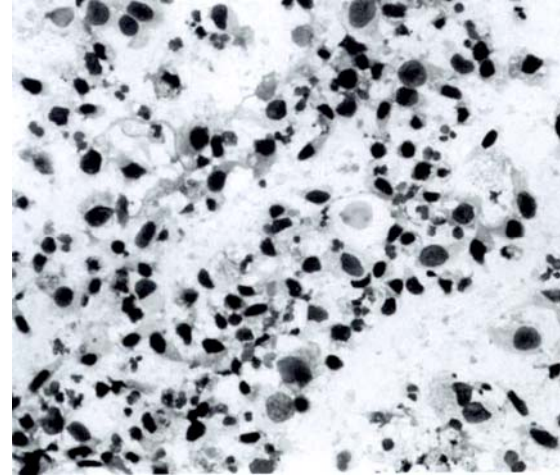
Tablo 4. Mesane içi kemoterapötik tedavi sonrası izlenen sitopatolojik bulgular

28 olgunun toplam takip süresi ortalama 9.3 (5-13) aydır. 28 olgunun 11'inde MMC tedavi sonrası nüks saptandı. 1 olguda hem 1. ay hem de 2. ay kontrolünde nüks mevcuttu. Tedavi sonrası nüks görülmesi için geçen ortalama süre 4.27 ay bulundu. Serimizde, invaziv olmayan ürotelyal kanserli 11 nüks olgusunun 6'sı düşük dereceli (ortalama nüks süresi 4.6 ay), 5'i yüksek dereceli (ortalama nüks süresi 4 ay)'dir. Nüks saptanan 11 olgunun 5'inde sitolojik olarak malin hücre mevcutken (kısmi cevap: 5/10), 6 olguda kuşku sitoloji belirtildi (tam cevap: 6/13). Tam cevap grubunda gözlenen 6 nüksün 4'ü düşük dereceli (Resim 2), 2'si yüksek dereceli idi. Kısmi cevap alınan olgu-

ların tamamı yüksek dereceli idi (Resim 3). Tam veya kısmi cevap alınan yüksek dereceli tümörlerde, duyarlılık daha yüksek bulunmuştur. Sadece kısmi cevap alınan olgular arasında ise düşük dereceli ürotelyal kanserlerde özgüllüğün daha yüksek olduğu gözlenmiştir.



Resim 2. Tam yanıt alınan ve düşük dereceli grupta değerlendirilen olgulardan birinde izlenen sitomorfoloji (Mesane yıkama suyu x 400, MGG)



Resim 3. Kısmi cevap alınan ve yüksek dereceli grupta değerlendirilen olgulardan birinde izlenen sitomorfoloji (Mesane yıkama suyu x 400, MGG)

TARTIŞMA

Sitotoksik ajanlar ile mesane içi tedavi, tümör progresyonunu önleme ve invaziv olmayan ürotelyal kanserli hastalarda nüks oranını düşürme amacı ile kullanılmıştır. Çalışmalarda, özellikle Ta-T1 mesane kanserleri ve TIS tedavisinde nüksleri

önlemede mesane içi kullanımın iyi etkiler oluşturduğu saptanmıştır. Mesane içi kemoterapi (IVK) için sık kullanılan kemoterapötikler; thiotepa, MMC ve immünoterapötik olarak da BCG'dir^{1,3,5,8}.

Mesane içi tedavilerden sonra, reziduel tümörün saptanmasında sadece sistoskopi yeterli değildir⁵. Bunun yanı sıra sitolojik inceleme, üriner traktın ürotelyal kanseri nedeniyle tedavi olan hastaların izlenmesi için temel yöntemdir⁴.

IVK ile oluşan sitolojik değişiklikler; hücrel dökülmeye artış, yüzeysel ürotelyal (*umbrella*) hücrelerde atipik değişikliklerin oluşumu, nükleer ve sitoplazmik vakuolizasyon, multinükleasyon veya büyük bizzar çekirdek, küçük nükleoldür. Topikal MMC alımını takiben mesane duvarında histiositik cevap sıklıkla mevcuttur. MMC eosinofilik sistite de neden olabilir. Skar oluşturan belirgin fibrozis ve mesane duvarında kalsifikasyon uzun süren topikal tedavi sonrasında seyrek olarak gözlenmiştir³. IVK veya sistemik kemoterapiye bağlı üriner sitolojik bulgular düşük dereceli malin değişikliklerden farklı olmayabilir. Bu nedenle sitopatolojik; kateterizasyon, transüretral rezeksiyon, intravezikal veya sistemik sitostatik tedavi, pelvisin radyoterapisi veya immünosupresif tedavi gibi girişimlerin yol açtığı morfolojik değişikliklerin farkında olmalıdır^{3,6}.

IVK uygulandığında; hücre dökülmesinde artma ve sitoplazmik vakuolizasyon ürotelyal hücrelerdeki toksik etkiler olarak yorumlanır. Toksik etkiler, IVK başladıktan 48 saat sonra gözlenir. Ürotelyal hücrelerde metabolik değişiklikler nükleer ve sitoplazmik bölünmede düzensizliklere yol açar^{3,12}. IVK veya entegre-radyoterapi yada kemoterapi ile tedavi olan hastaların idrarında hiperkromazi sadece %10 hastada saptanmıştır. Artmış çekirdek/sitoplazma oranı ve hiperkromazi, tekrarlayan mesane kanserini düşündürür, bunun için sistoskopi yapılmalıdır⁶. Serimizde toplam 6 olguda MMC'ye bağlı sitopatik etki izlenmiştir. Hücreden zengin yaymaların çoğunda, çekirdek-sitoplazma oranının çekirdek lehine artması, nükleer membran düzensizliği ve hiperkromazi "malin sitoloji" lehine değerlendirilmiştir. Çekirdek-sitoplazma oranının sitoplazma lehine artması, sitoplazmik vakuolizasyon gibi sitolojik değişiklikleri ise MMC etkisinde izledik. 'Tam cevap' alınan olgulardan birinde sitoloji takibinde malinite kuşkusu belirtilmiş;

ancak sistoskopik muayene normal sınırlarda değerlendirilmiş ve randomize biyopsi ile üst üriner sistem idrar sitolojisinin değerlendirilmesinde atipik hücre saptanmamıştır. Tam cevap alınan düşük dereceli olgulardan birinde 'yanlış pozitif' tanımlama yapılmıştır. Bunun MMC'nin toksik-metabolik etkilerine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

MMC'nin nüksleri önlemedeki etkinliği birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Hamdy ve ark'nın nüks yüzeysel mesane tümürlü 72 olguya 40 mg IVK MMC uyguladıkları çalışmada MMC, daha az oranda ve hafif derecedeki yan etkileri ile nüksleri önlemede etkin bulunmuştur¹³. Tolley ve ark. yeni tanı konmuş Ta ve T1 yüzeysel mesane kanserli 502 hasta üzerinde yaptıkları çalışmaların 7 yıllık izlem sonuçlarını bildirmişlerdir. Aynı dozda (40 mg) MMC kullanılarak yapılmış olan çalışma da sadece TUR'a kıyasla mesane içi MMC tedavisi uygulanan hasta grubunda nükslerin anlamlı oranda azaldığı görülmüştür¹⁴.

Mesane içi MMC'nin hangi dozda, ne sıklıkta, ne kadar süreyle verilmesi ve tedaviye TUR'dan sonra ne zaman başlanması gerektiği konusunda genel kabul görmüş bir program yoktur. Bununla birlikte değişik dozlarda ve sayılarda yapılan IVK tedavileri ile nüks oranlarının %25-45 arasında değiştiği bildirilmektedir^{15,16}. Serimizde 11 olguda (%39.2) nüks saptanmıştır. Serimizde, invaziv olmayan ürotelyal kanserli 11 nüks olgusunun 6'sı düşük dereceli (ortalama nüks süresi 4.6 ay), 5'i yüksek dereceli (ortalama nüks süresi 4 ay)'dir.

Mesane kanserli olguların çoğunda ilk tümör tanısı konduğunda histolojik olarak da saptanabilen preneoplastik ürotelyal değişiklikler mevcuttur. Tümör nükslerinin ana sebebi ürotelyumdaki bu değişikliklerdir. Ancak elektrozeksiyon sonrası serbest tümör hücrelerinin implantasyonu da bu süreçte rol oynayabilir. İnvaziv olmayan ürotelyal kanserli olguların %50-80'inde nüks görülmekle birlikte, Ta-T1 evresinde invaziv olmayan ürotelyal kanserlerde yaşam süresi mükemmeldir (% 90). İnvaziv olmayan ürotelyal kanserlerin çoğunun nüksleri, düşük derece ve evredekilerle benzerdir ve lokal rezeksiyon ile tedavi edilirler¹³.

Çalışmamızda 3. aydaki kontrolünde, sekonder alanda nüksü saptanan bir olgunun TUR materialinde noninfiltratif ürotelyal kanser ile beraber karsinoma in situ (KİS) saptanmıştır. Tedavi protokolüne aynı şekilde devam edildiğinde 9 aylık sito-

lojik ve patolojik takiplerinde KİS'ye rastlanmamıştır. Bu olumlu tedavi yanıtının İVK MMC'ye bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Mesane yıkama sitolojisinin duyarlılığı; tam cevap ve kısmi cevap alınan gruplarda yüksek dereceli ürotelyal kanserlerde daha yüksek bulunmuştur. Sadece kısmi cevap alınan olguların çoğu düşük derecelidir. TC alınan düşük dereceli olgularda duyarlılık %55.5 iken, yüksek dereceli olgularda %100'dür. KC saptanan olgularda ise duyarlılık, düşük derecelilerde %83.3, yüksek derecelilerde ise %100'dür. Hartborth ve ark'nın çalışmasında 42 nüks tümürlü olgunun İVK sonrası sitoloji ile saptanan duyarlılıkları, derece 3 tümörlerde %67; derece 2'de %56 ve derece 1'de %20 olarak saptanmıştır⁷.

MMC tedavisine bağlı olarak sistemik toksisite (soğuk algınlığı, ateş vb.) ve lokal toksisite (disüri, sistit, hematüri, mesane fibrozisi ve kontraktür, mesane duvarında kalsifikasyon) görülebilmektedir^{9,16}. Alerjik cilt reaksiyonları MMC tedavisi ile beraber olabilir^{9,17,18}.

Çalışmamızda 28 olgunun 4'ünde (%17) hafif derecede yan etki saptandı. İVK-MMC uygulamaları esnasında 2 olguda üretral kateterizasyona bağlı bakteriyel sistit gelişmiş ve bu olgular idrar kültürüne uygun antibiyotik ile tedavi edilmiştir. Sistit belirtileri olmasına rağmen idrar kültürlerinde üreme olmayan bir olgu "kimyasal sistit" olarak değerlendirilmiştir. Uygulama sonrası 1 olguda hafif mikroskobik hematüri gözlenmiştir.

Hiçbir olguda sistemik toksisite saptanmamıştır. Tüm olguların kan değerleri, uygulama boyunca normal sınırlarda değerlendirilmiştir.

Maffezini ve ark'nın çalışmasında İVK-MMC tedavisi yapılan 42 olgunun 8'inde (%19.4) geçici sistit belirtileri, görülen tek yan etki olmuştur¹⁹. Toley ve ark'nın çalışmalarında yeni tanı almış yüzeyel mesane kanserli 502 hastaya MMC ile mesane içi adjuvan tedavi uygulanmış ve sadece birkaç hastada rezeksiyon bölgesinde iyileşme gecikmiş ve bundan başka önemli yan etkiye rastlanmamıştır¹⁴.

Sonuç olarak; yüksek dereceli invaziv olmayan ürotelyal tümörlerin izleminde mesane yıkama sitolojisi güvenle kullanılabilir. Ancak İVK ajanların, ürotelyal epitel üzerinde toksik ve metabolik etki oluşturması nedeniyle; özellikle düşük dere-

celi tümörlerde sitopatik hücresel değişikliklerin malin değişikliklerden ayırımı her zaman mümkün olmayabilir.

Ürotelyal kanserlerde mesane içi tedavi sonrası üriner sitoloji ile takipte, sistoskopik ve sitolojik bulguların korelasyonunda ürolog ve (sito) patologun ekip çalışması kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

- 1- **Rintala E, Jauhiaiainen K, Alfthan O, et al:** Intravesical Chemotherapy (Mitomycin C) versus Immunotherapy (Bacillus Calmette-Guerin) in Superficial Bladder Cancer. *Eur Urol*, 20: 19-25, 1991.
- 2- **Droller MJ, Erozan Y:** Thiotepa Effects on Urinary Cytology in the Interpretation of Transitional Cell Cancer. *The Journal of Urology*, 134: 671- 674, 1985.
- 3- **Mazzucchelli R, Barbisan F, Tarquini LM, et al:** Urothelial Changes Induced by Therapeutic Procedures for Bladder Cancer. *Analyt Quant Cytol Histol*, 27: 27-34, 2005.
- 4- **Rasmussen K, Peterson BL, Jacobo E et al:** Cytologic Effects of Adriamycin on Normal Canine Urothelium. *Acta Cytologica*, 24: 237-243, 1980.
- 5- **Cant JD, Murphy WM, Soloway MS:** Prognostic Significance of Urine Cytology on Initial Follow-up after Intravesical Mitomycin C for Superficial Bladder Cancer. *Cancer*, 57: 2119- 2122, 1986.
- 6- **Borgmann V, Al-Abadi H, Friedrichs R, et al:** Effects of Different Local and Systemic Therapy upon Urinary Bladder Cytology. *Urol Int*, 50: 21-26, 1993.
- 7- **Horbarth K, Maier U, Susani M:** Value of Bladder Wash Cytology in the Follow-Up of Patients with Bladder Carcinoma Receiving Intravesical Chemoprophylaxis with Mitomycin C. *Eur-Urol*, 20: 93-6, 1991.
- 8- **Zein T, Wajzman Z, Englander SL, et al:** Evaluation of Bladder Washing and Urine Cytology in The Diagnosis of Bladder Cancer and Its Correlation with Selected Biopsies of the Bladder Mucosa. *The Journal of Urology*, 132: 670- 671, 1984.
- 9- **Pavlotsky A, Eidelman A, Barak F et al:** Long-Term Follow-Up of Patients With Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder Treated by Intravesical Mitomycin C. *Journal of Surgical Oncology*, 60: 191-195, 1995.
- 10- **Eble JN, Sauter G, Epstein JL, et al:** Infiltrating Urothelial Carcinoma. In: *Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs*. Beltran AL, Sauter G, Gasser T et al., eds. IARC Pres, Lyon, 89-158, 2004.
- 11- **Mody DR:** Quality Assessment and Improvement in Cytology. In: Ramzy I, editor. *Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy*. 2nd. ed. Hong Hong: Mc Graw- Hill Medical Publishing Division, 561-569, 2001.
- 12- **Kern W:** Urinary Tract In: Bibbo M, *Comprehensive Cytopathology* 2nd ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 445-492, 1997.
- 13- **Hamdy FC, Hastie KJ, Kerry R, et al:** Mitomycin C in Superficial Bladder Cancer is Long Term Maintenance Therapy worthwhile after Initial Treatment. *Br J Urol*, 71: 183-186, 1993.

- 14- **Tolley DA, Parmar MKB, Grigor KM, et al:** The Effect of Intravesical Mitomycine-C on Recurrence of Newly Diagnosed Superficial Bladder Cancer: A Further Report with 7 years of Follow-up. *J Urol*, 155: 1233-1238, 1996.
- 15- **Eksiöđlu K, Müslümanođlu A, Gültepe V ve ark:** Yüzeysel Mesane Tümörlerinde Thiotepa, MMC ve BCG Profilaksisi. *Türk Üroloji Dergisi*, 19: 226-31, 1993.
- 16- **Milani C, Bassi P, Meneghini A, et al:** Mitomycine C in Multiple Superficial Bladder Tumors: Short Term Therapy Long Term Results. *Urol Int* 48: 154-56, 1992.
- 17- **Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al:** Intravesical Bacillus Calmette-Guerin is Superior to Mitomycin C in Reducing Tumor Recurrence in High-risk Superficial Bladder Cancer: A meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*, 93: 485-90, 2004.
- 18- **Witjes JA, Caris CT, Mungan NA, et al:** Results of a Randomized Phase III Trial of Sequential Intravesical Therapy with Mitomycin C and Basillus Calmette-Guerin Versus Mitomycin C alone in Patients with Superficial Bladder Cancer. *J Urol*, 160: 1668-71, 1998.
- 19- **Maffezzini M, Simonato A, Zanon M:** Up-Front Intravesical Chemoterapy for Low Stage Low Grade Recurrent Bladder Cancer. *J Urol*, 156: 389-90, 1996.