

YÜZEYSEL MESANE TÜMÖRLERİNİN İNTRAVEZİKAL TEDAVİSİ

Prof. Dr. M. Derya Balbay

Konu Başlıkları

- Risk Stratifikasyonu
- Düşük Risk Grubunda Tedavi
- İntravezikal Kemoterapi
- İntravezikal İmmünoterapi
- İntravezikal BCG/Kemoterapi Karşılaştırması
- İntravezikal BCG'ye Cevapsızlık
- İntravezikal Tedavi Komplikasyonları
- Mesane Tümöründen Korunma

Epidemiyoloji

- Prevelans 490.000
- 68.100 yeni olgu
- 14.100 ölüm
- Hastaların %89 > 55 yaş
- Erkeklerde 4., kadınlarda 11. en sık görülen kanser
- Tanıdan ölüme kadar 'en pahalı' kanser

Jemal A, et al, Cancer J Clin 58:71, 2008

Evre ve Grade

WHO 1973	WHO/ISUP
Papilloma	Papilloma
Grade 1	PUNLMP
Grade 2	Düşük grade
Grade 3	Yüksek grade

Samaratunga H, Epstein JI, J Urol 60(2):315-19, 2002

Risk Stratifikasyonu

TABLE 1. *Risk group classification*

	% Frequency
Low risk:	11.5
Grade 1 stage Ta	
Grade 1 stage T1, single tumor	
Intermediate risk:	44.6
Grade 1 stage T1, multiple tumors	
Grade 2 stage Ta	
Grade 2 stage T1, single tumor	
High risk:	43.9
Grade 2 stage T1, multiple tumors	
Grade 3 stage Ta	
Grade 3 stage T1	
Ca in situ association	

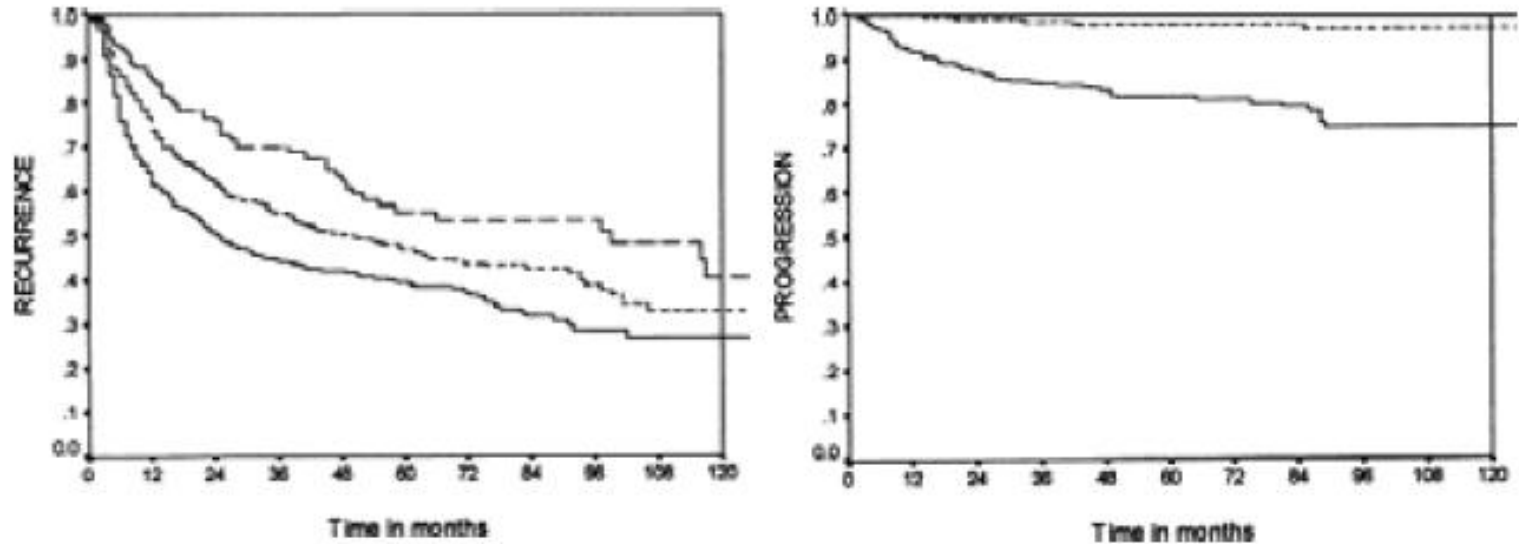
Risk Stratifikasyonu

Recurrence, Progression, and Mortality by Risk Group

Risk Group	Recurrence		Progression		Mortality	
	% K-M	Cox	% K-M	Cox	% K-M	Cox
Low	37	1	0	1	0	1
Intermediate	45	1.37	1.8	2.84	0.73	1
High	54	1.87	15	24.76	9.5	14.69
Overall	48		7.5		4.57	

Milan-Rodriguez et al, J Urol, 164:680, 2000

Risk Stratifikasyonu



Yüksek risk grubunda progresyon ve mortalite ↑↑↑

Milan-Rodriguez et al, J Urol, 164:680, 2000

EORTC Kemoterapi Çalışmaları

Rekürrens ve Progresyonu Etkileyen Faktörler

<u>Factor</u>	<u>Rec HR</u>	<u>Prog HR</u>
Primary vs. Recurrent	NS	1.48
Primary vs. Recurrent $\leq 1y$ vs. $> 1y$	1.35	NS
Number tumors: single, multiple	NS	1.70
Number tumors: single, 2-7, 8	1.56	NS
Size $< 3cm$ vs. $\geq 3cm$	1.54	1.89
Ta vs. T1	1.21	2.19
CIS	NS	3.41
Grade 1, 2, 3	1.17	NS
Grade G3: no, yes	NS	2.67

EORTC Kemoterapi Çalışmaları

- Rekürrens
 - Odak sayısı
 - Boyut (<3 cm / >3cm)
 - Önceki rekürrens oranı
- Progresyon
 - T evresi
 - Grade
 - CaIS varlığı

Risk Stratifikasyonu

- Düşük (%50)
 - TaG1, soliter, primer
- Orta (%35)
 - Multifokal, rekürren, TaT1, G1-2,
- Yüksek(%15)
 - CaIS, G3(Ta-T1)
- Progresyon (5 yıl)
 - Düşük/orta risk grubunda <%10
 - Yüksek risk grubunda %50

Tedavinin Amacı

- Rekürrens riski ↑ hastalar
 - Görünen tüm papiller tümörler → TUR-MT
 - Rezeksiyon sonrası kalan ürotelyum → intravezikal tedavi
- Progresyon riski ↑ hastalar
 - ↑ Risk → erken sistektomi
 - Diğer hastalar → intravezikal immünoterapi + ↑ takip

Düşük Risk Grubu

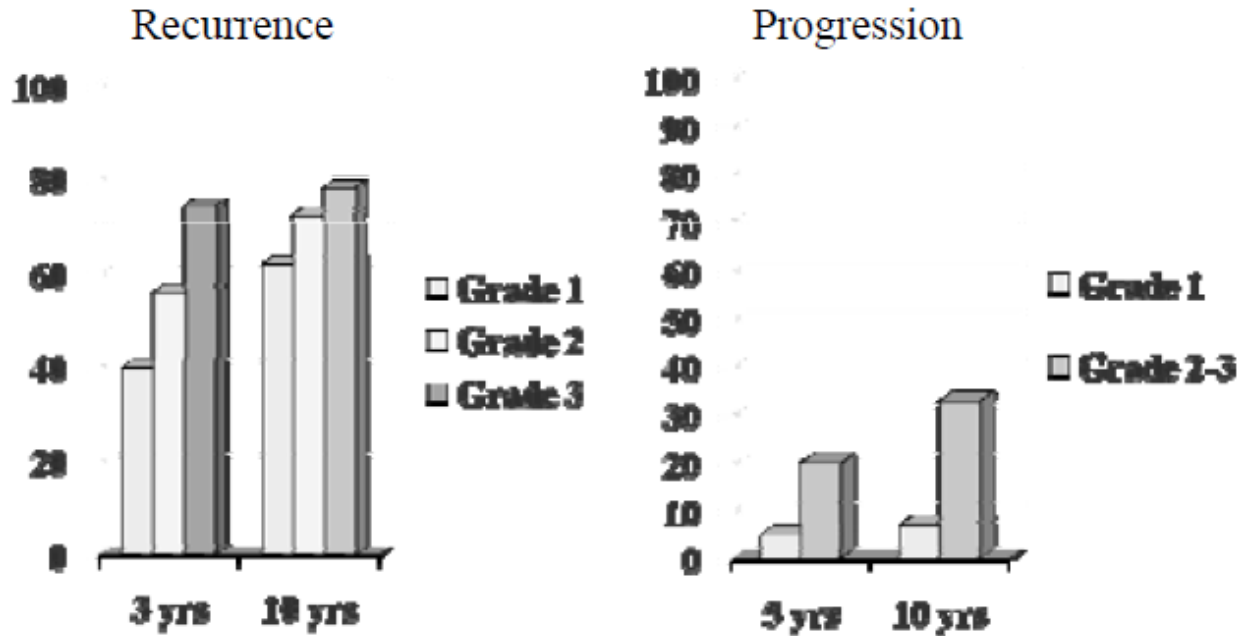
- Öncelik zarar vermemek
- Mesanenin kendini göstermesini bekle
- İntravezikal tedavinin yeri
 - Tüm hastalar → Perioperatif kemoterapi
 - Multifokal/rekürren tm → İndüksiyon ± idame
 - Kemoterapi ve BCG'nin etkinliği benzer
 - Yan etkiler göz önüne alındığında kemoterapi

Düşük Risk Grubu-Takip

- Ta/T1, düşük gradeli 32 hastada aktif izlem
- Tümör boyutunda artış, şeklinde değişiklik ve hematüri → TUR-MT
 - Ortalama tümör büyüme hızı; 1.77 (0-58) mm/ay
 - Daha yüksek grade dönüşüm; 3/45 tümör
 - Kas invazyonuna ilerleme; 0

Soloway et al, J Urol, 170:438, 2003

Düşük Risk Grubu-Sadece TUR



Ta-T1

N=231

Takip
(Median)
= 9 yıl

G1 tümörlerin %62'si 10 yılda en az bir kez rekürrens gösterir

G1 tümörler nadiren invazyon gösterirler

Düşük Risk Grubu

TUR Sonrası Tek İnstillasyon

N=151

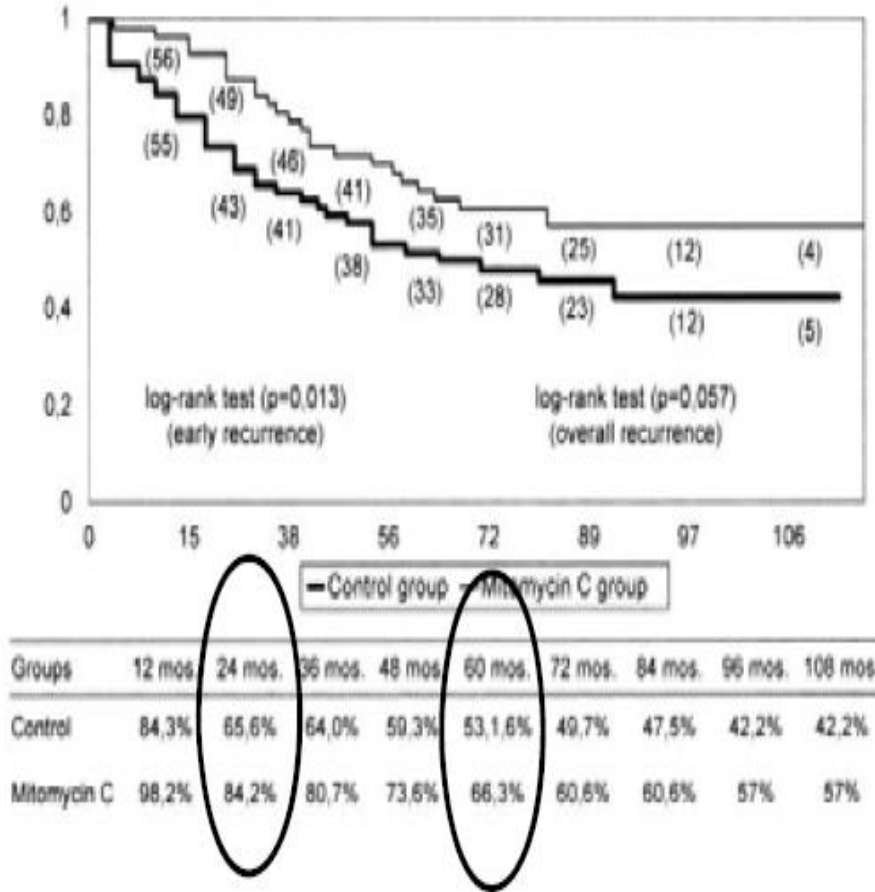
Düşük Riskli hasta

Tek doz MMC 30 mg

Rekürrens riski(@ 2 yıl)
%34→%16

İmplantasyon ve seeding
önleme +

De novo tümör gelişimi
önleme -



TUR Sonrası Tek Doz Kemoterapi

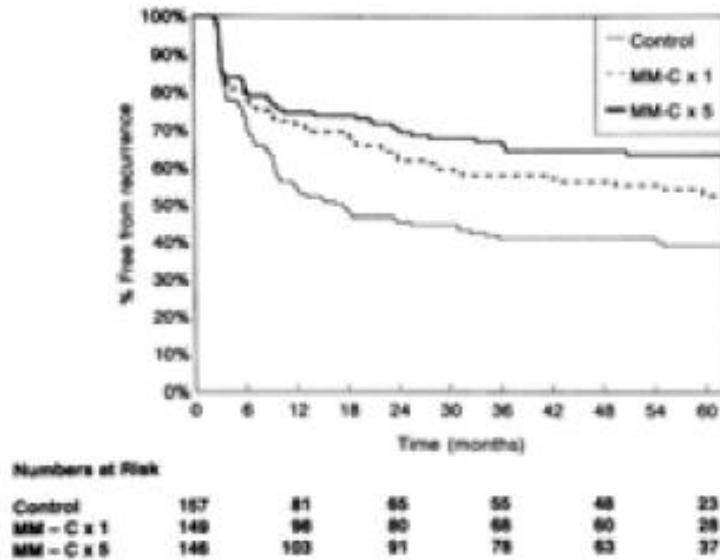
Mitomisin C	20-40 mg	Distile Su; 20 cc
Doxorubicin	50 mg	NaCl %0.9; 50 cc
Epirubicin	50 mg	NaCl %0.9; 50 cc

- TUR sonrası **ilk 24 saatte** verilmelidir
- Mesane içinde **1 saat** tutulmalıdır
- Perforasyon** varlığında verilmemelidir
- TUR sonrası **IFN veya BCG asla** verilmemelidir

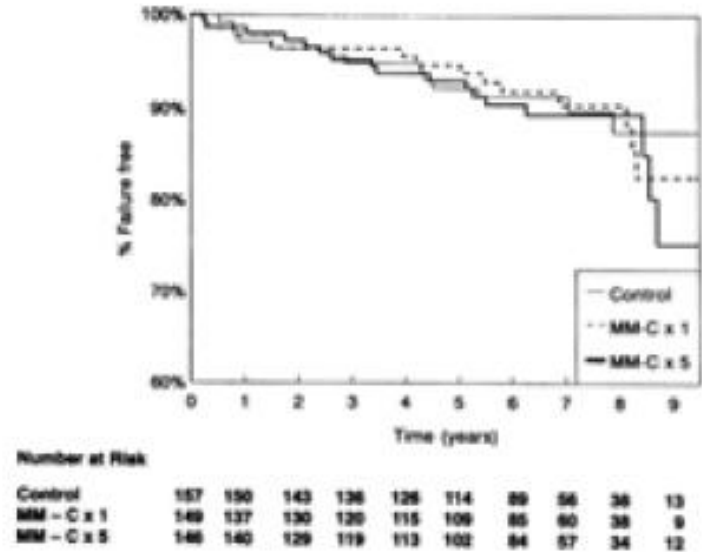
TUR Sonrası Tek Doz Kemoterapi

- TUR sonrası tek doz kemoterapi yüzeyel mesane tümörlerinin erken rekürrensini önemli oranda engeller
- Soliter düşük grade'li tümörlerde amaçlanan da zaten budur
- **Kontrendike olmadıkça soliter veya multifokal tüm papiller tümörlerde verilmelidir.**

Intravezikal Kemoterapi:MMC



Recurrence



Progression

Mitomisin C 40 mg TUR-MT sonrası 2 yılda rekürrens

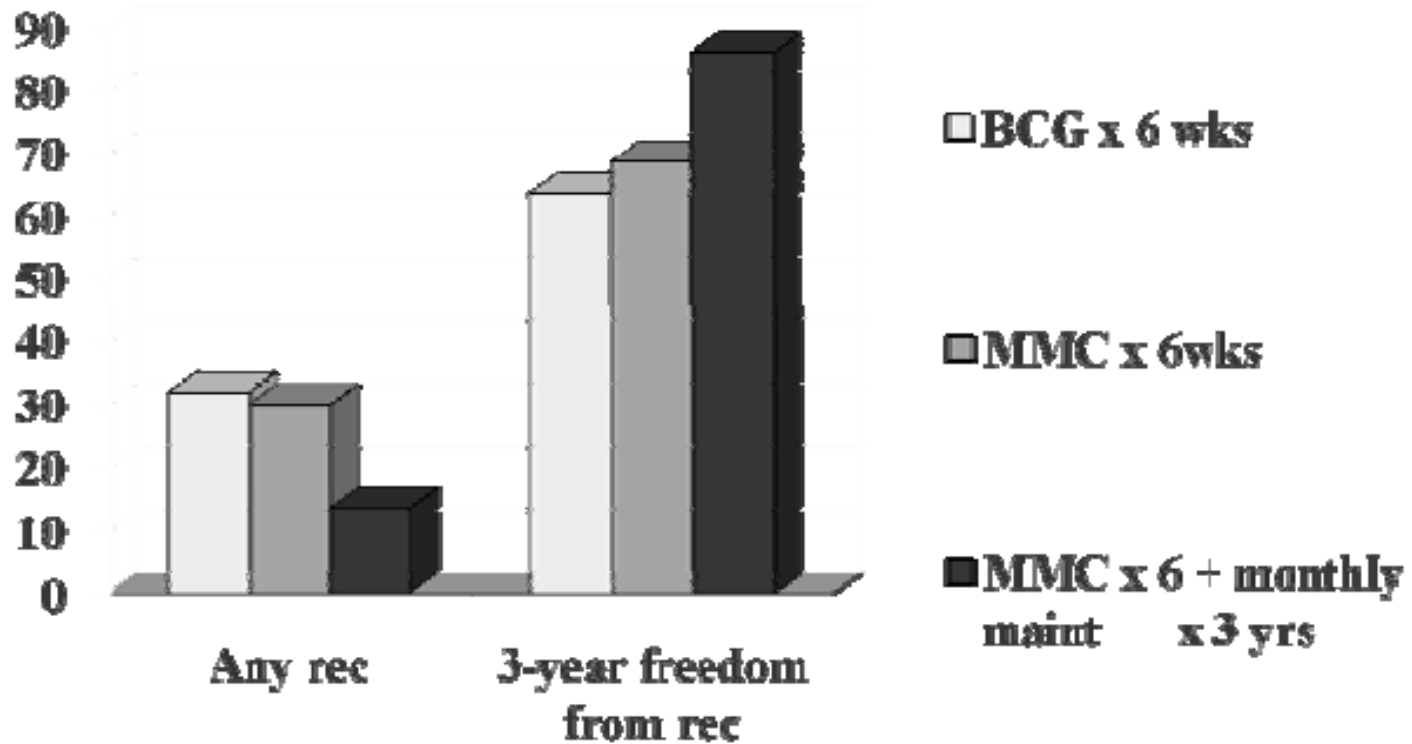
tek doz ile %55→%35

toplam 5 doz ile →%28

İntravezikal Kemoterapi:MMC

- Yan etkiler
 - Kimyasal Sistit % 15-30
Doxorubicin > MMC > Epirubicin
 - Mesane kontraktörü % 2-3
 - Sistemik yan etkiler nadir
 - Tüm yan etkiler BCG'den daha az

Intravezikal Kemoterapi:MMC



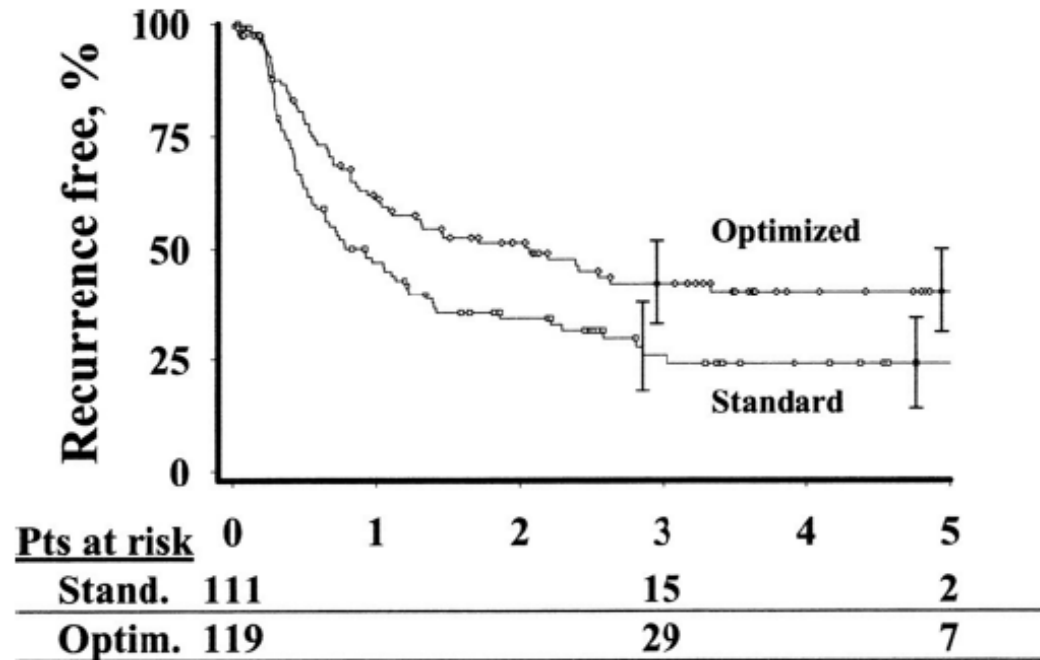
Uzun dönem MMC idame tedavisi ile rekürrens oranı ↓

Conrad et al, J Urol, 171:71A, 2004

İntravezikal Kemoterapi:MMC

- Absorbsiyonu **optimize** etmek için
 - MMC konsantre edilmeli
 - İdrar alkalinize edilmeli
- Uygulanışı
 - MMC 40 mg / 20 cc su
 - Uygulamadan 8 saat önce ve 2 saat sonra sıvı alınmamalı
 - Oral Sodyum Bikarbonat 1.3 g (2 tab) önceki gece, uygulama sabahı ve uygulamadan 30 dakika önce
 - Mesane sonda ile boşaltılır (rezidü < 10 cc)

Intravezikal Kemoterapi:MMC

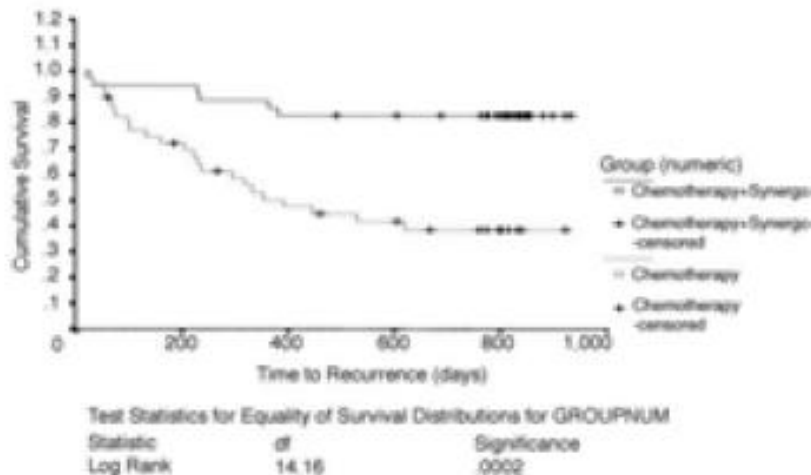


Yüksek risk grubunda optimize rejim > standart rejim

Hangi basamak daha önemli ??

Intravezikal Kemoterapi:MMC+Hipertermi

- N=83 orta/yüksek riskli hasta
- MMC 20 mg
- Başlangıç 1/hafta x 6
- İdame 1/ay x 4
- Mikrodalda ünitesi (Sinergo)
- Transüretral tellerle mesane ısıtılır
- Uygulama süresi 60 dakika



- Isı↑
 - Hücre permeabilitesi↑
 - İlaç/DNA etkileşimi ↑
 - DNA tamiri↓

- Yan etkiler
 - Mesane ağrısı/dizüri
 - Geçici termal mesane ülseri

İntravezikal Kemoterapi

Tedavi	Hasta Sayısı	Rekürrens oranı (%)	
		Kontrol	Tedavi
Tiotepa	1009	62	45
MMC	859	52	37
Doxorubicin	722	56	38
Epodyl	209	59	28
BCG	367	42-100	15-35

Kasa invaze olmamış TCC; Ta, T1 ve Tis

İntravezikal Kemoterapi

- Tolere edilebilen en yüksek doz ve konsantrasyon kullanılmalı
 - MMC 40 mg
 - Adriamycin 50 mg
- Mesane boş, hastalar dehidrate olmalı
- MMC uygulanacaksa idrar alkalinize edilmeli
- Multipl dozlar tek dozdan daha iyi
- İdeal tedavi rejimi ???

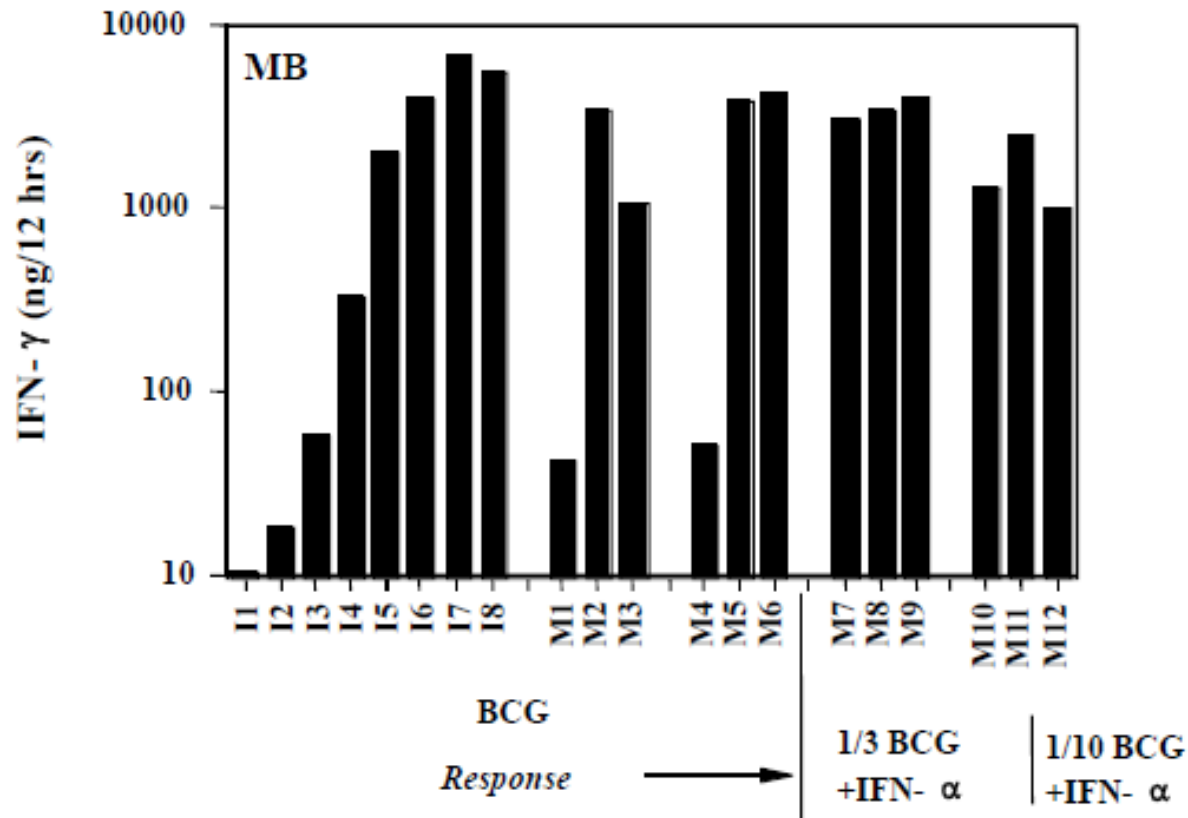
Intravezikal İmmünoterapi-BCG

- **Kontraendikasyonlar**
 - BCG, canlı attenüe mycobacterium'dur
 - T hücre baskılanması yapan TNF antagonisti (Remicaid) tedavisi alanlarda aktif TB riski +
 - Gros hematüri
 - Travmatik kateterizasyon
 - Üriner Enfeksiyon

Intravezikal İmmünoterapi-BCG

- İndüksiyon tedavisi-6 hafta, YETERSİZ
 - Tam cevap oranı %50-70
- İkinci 6 haftalık tedavi
 - İlave %10-22 tam cevap
- İdame tedavi
 - İmmün sistemin tekrarlanan uyarılması
 - Gerektiğinden fazla BCG verilebilir; sitokin cevabı 3.uygulamada zirve yapar, 4-6 haftalarda azalabilir
- Geç rekürrens gösterenler yeniden BCG ile tam cevap verebilirler

Intravezikal İmmünoterapi-BCG



BCG azaltılması ve IFN- α ilevesi ile idrar IFN- γ salınımı artar

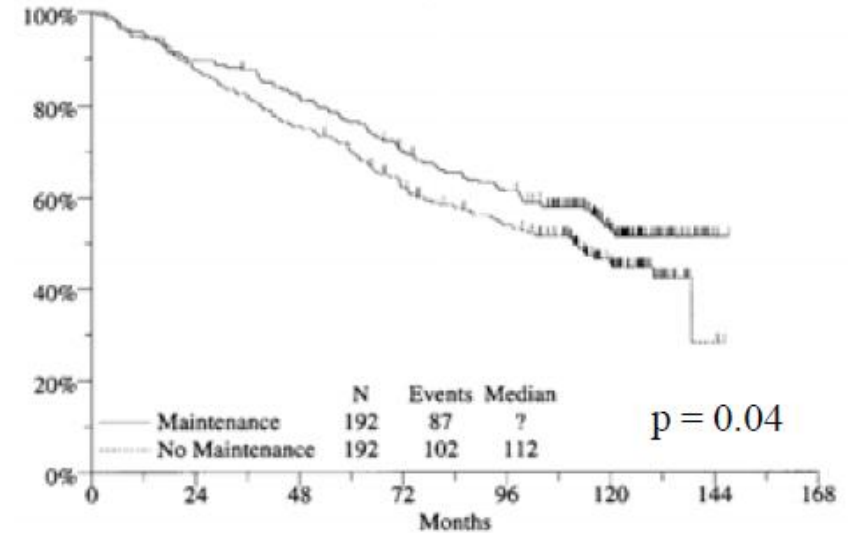
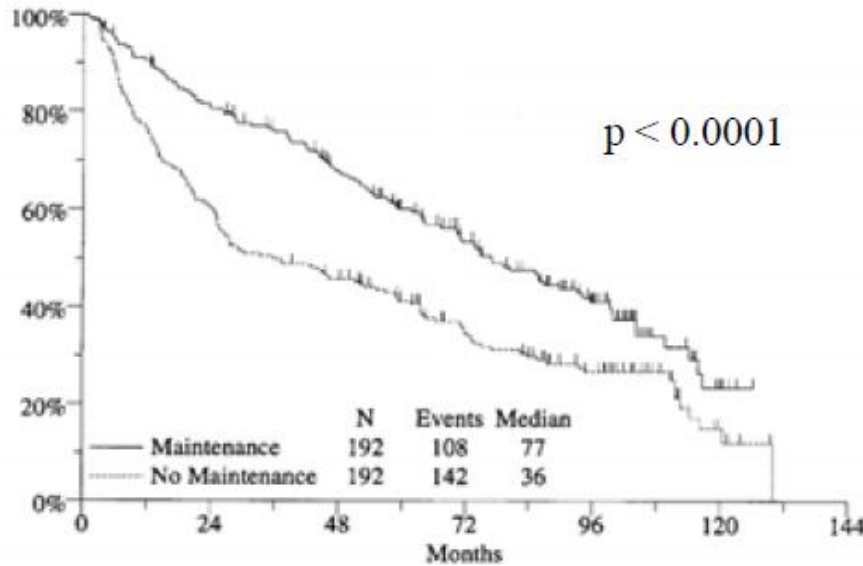
Intravezikal İmmünoterapi-BCG

	0	3	6	9	12	15
Cysto	X	X	X	X	X	X
BCG	6	3	3		3	
	18	21	24	30	36	
Cysto	X	X	X	X	X	
BCG	3		3	3	3	

İdame BCG-SWOG 8507

Hastaların sadece %16'sı hepsini alabildi !

Intravezikal İmmünoterapi-BCG



- SWOG 8507- İdame BCG ile

- Rekürrenssiz sağkalım oranı artar
- Daha kötü olaylar (progresyon, sistektomi, RT, Sistemik KT, Metastaz) azalır

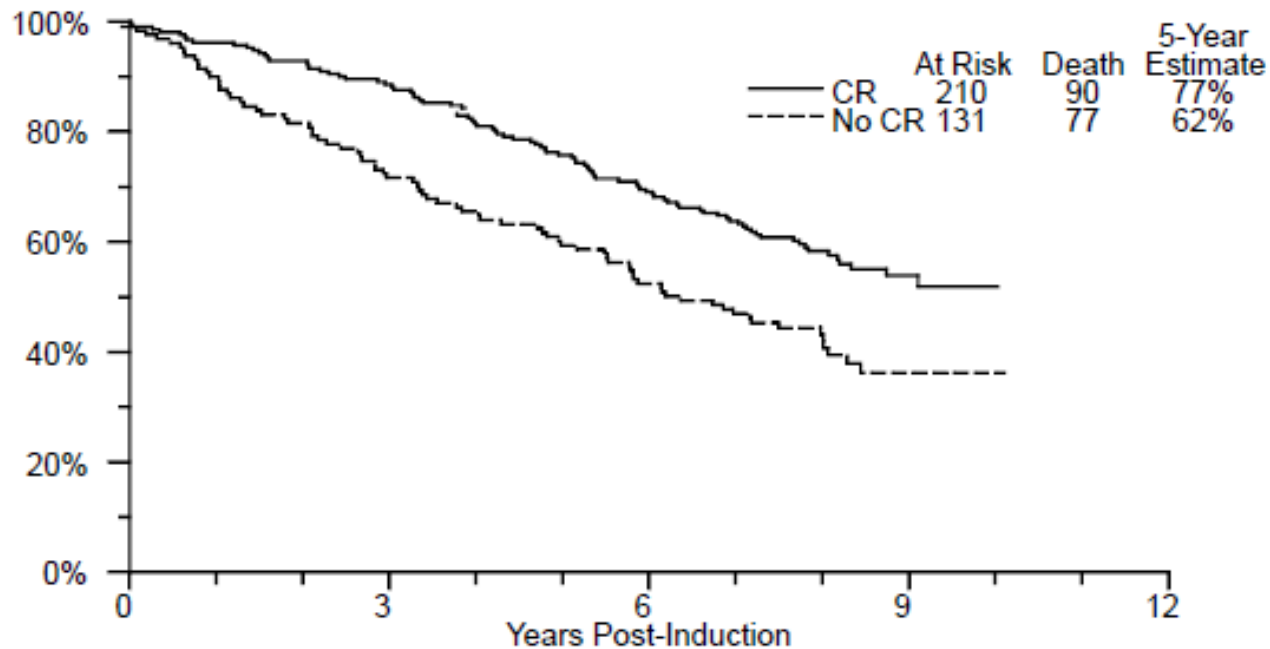
Lamm DL et al, J Urol, 163:1124, 2000

Intravezikal İmmünoterapi-BCG

		Tam Cevap	
Tedavi	N	3.Ay	6.Ay
İdame -	116	66 (%57)	79 (%68)
İdame +	117	64 (%55)	97 (%84)

- İlk 3. ay sistoskopisinde tam cevap alınamaması, BCG'ye cevapsızlık değildir
- İndüksiyon BCG'nin tam yararının görülebilmesi 6 ay alabilir

Intravezikal İmmünoterapi-BCG



İndüksiyon BCG'ye cevap veremeyenlerde prognoz kötüdür

Lerner et al, Urol Oncol, 2008

Intravezikal İmmünoterapi-BCG

- BCG Doz Azaltılması
 - Standart doz 1/100 oranında verilse de yeterli sitokin cevabı elde edilebilir
 - BCG'ye toksisite geliştiğinde tedaviyi kesmek yerine doz azaltılmasına gidilmelidir
 - 1/2, 1/3, 1/10, 1/30, 1/100
 - Standart doz- 1/3 doz BCG ile indüksiyon tedavisinde benzer cevap oranı

Martinez-Pineiro JA et al, J Urol, 174(4):1242, 2005

İntravezikal İmmünoterapi-BCG+IFN

Tedavi	Rekürrens %	HR (%95CI)	p
Standart BCG	34.3	1.0	
Düşük doz BCG	40.6	0.71 (0.34-1.48)	0.360
Düşük doz BCG + IFN (10 MU)	18.2	0.40 (0.17-0.97)	0.042
Genel	30.7		

Yüksek riskli kasa invazif olmayan TCC'de en iyi 1/3 BCG+IFN

Intrakaviter İmmünoterapi-MCC

- MCC=Mycobacterium Cell Wall DNA Complex
- Araştırma safhasında
- MCC
 - proliferasyon potansiyeli -
 - İmmün stimülasyon +
 - Hücre döngüsünde arrest/apoptozis

İntrakaviter İmmünoterapi-MCC

		Tam Cevap (%)			
MCC	N	3. Ay	6. Ay	12. Ay	18. Ay
4 mg	21	27	27	40	27
8 mg	26	46	46	64	73

Tedavi Rejimi 6 + 3 + 3

Hastaların 1/3'ünde toksisite ↓

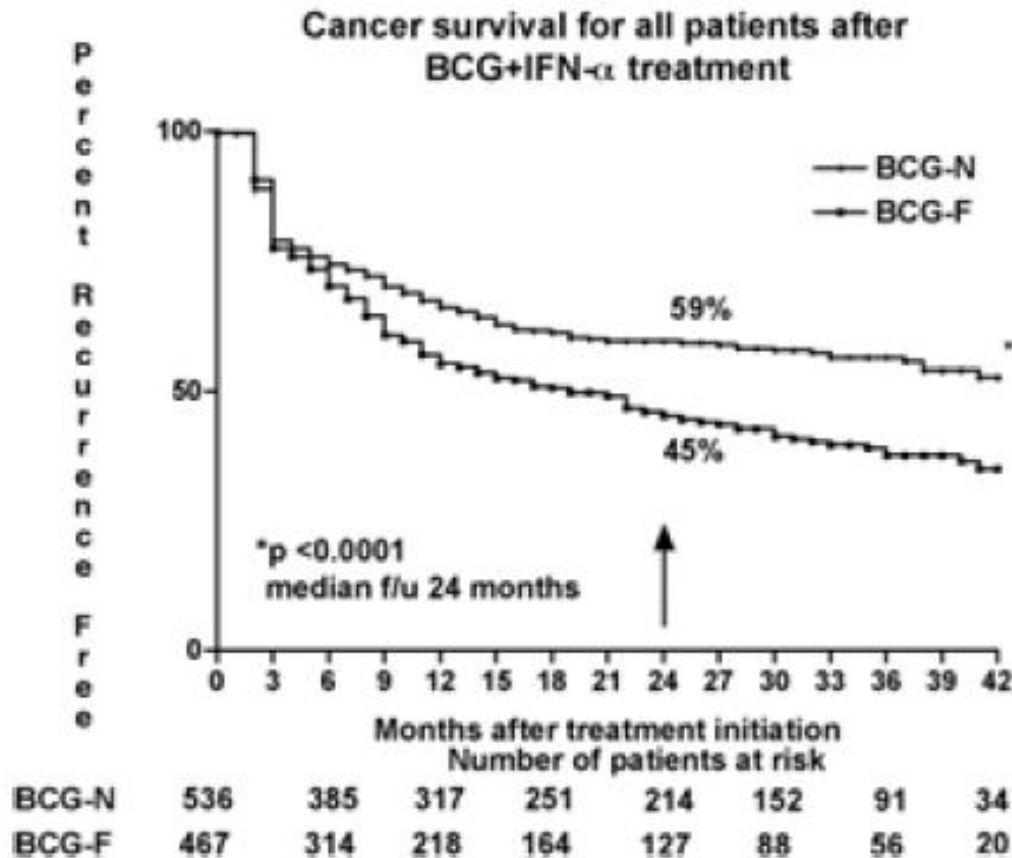
Doz↑, Etkinlik↑ (2/3 hastada tam cevap)

Intravezikal İmmünoterapi-BCG+IFN

- N=40 hasta
 - 19 hasta bir kez, 21 hasta 2 kez BCG tedavisine cevapsız
 - 31 hastada T1G3 veya CaIS +
- Tedavi
 - 1/3 doz BCG + 50 MU IFN α 2b
 - İdame, 5,11 ve 17 aylarda 1/hafta x 3
- Sonuç
 - %40 toksisite→tedavi sonlandırıldı
 - Hastalıksız sağkalım; %63 (12 ay) ve %56 (24 ay)

O'Donnel et al, J Urol, 166:1300,2001

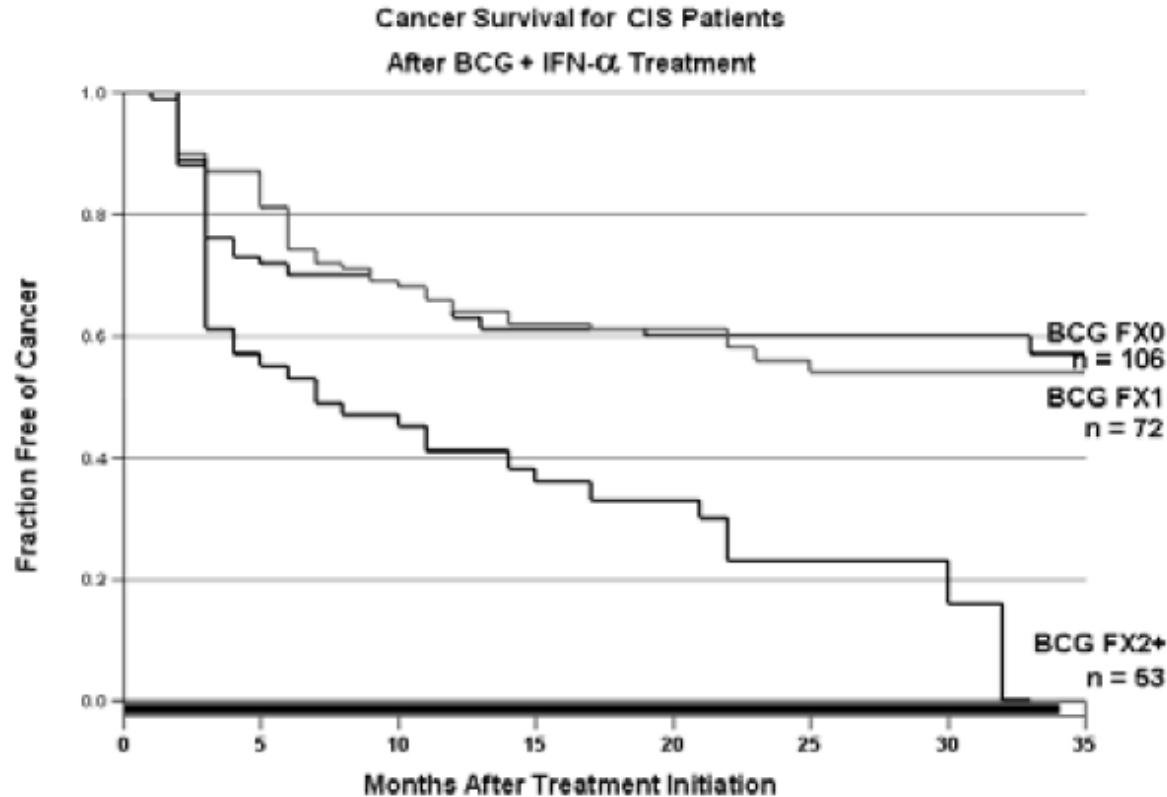
Intravezikal İmmünoterapi-BCG+IFN



- BCG-Naive
1/1 BCG + 50 MU IFN α

- BCG-Failure
1/3(1/10) BCG + 50 MU IFN α

Intravezikal İmmünoterapi-BCG+IFN



BCG'ye iki kez cevap vermemiş hastalarda erken sistektomi

İntravezikal İmmünoterapi-BCG+AFL

Tedavi	Rek (%)	p
BCG	30	
PAMBA + BCG	12	0.017
PAMBA + ½ BCG	10	0.009
EACA + BCG	9	0.007
EACA + ½ BCG	9	0.005

AFL:Antifibrinolitik Tedavi

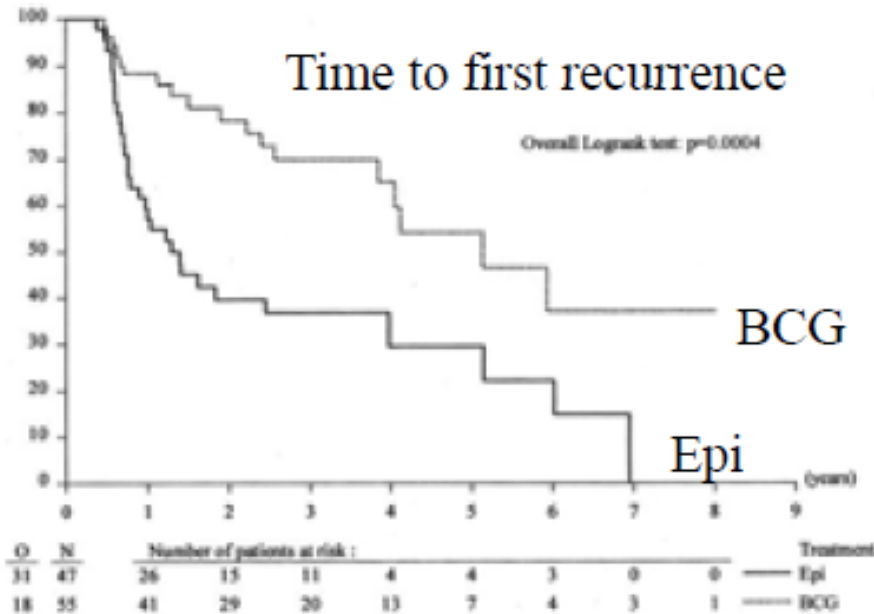
PAMBA: p-aminometilbenzoik asit

EACA: Epsilon-amino kaproik asit

Intravezikal İmmünoterapi

- Tek indüksiyon BCG tedavisi yeterli midir? **Hayır**
- Tüm hastalara idame BCG verilmeli midir? **Evet**
- Düşük doz BCG etkili midir? **Bazen**
- IFN tedavisi standart mıdır? **Hayır / Kurtarıcı tedavi**
- IFN BCG dirençlilere verilmeli midir? **Evet**

Intravezikal BCG / Epirubisin



EORTC 30906

- N=186 CaIS Papiller Tümör
- Epirubisin 8 hafta
- BCG 6 hafta + idame SWOG

Tam cevap oranları arasında fark yok

BCG alanlarda rekürrens süresi daha uzun (5.1 yıl/1.4 yıl)

Epirubisin alanlarda CaIS rekürrensi daha fazla (%45/%16)

İntravezikal BCG / Epirubisin

TABLE 3. <i>Response to treatment</i>			
Response	No. Epirubicin (%)	No. BCG-Connaught (%)	Total No.
CR:			
Overall	47 (56)	55 (65)	102
After course 1	35 (42)	48 (57)	83
Partial response	11 (13)	3 (4)	14
No change	5 (6)	6 (7)	11
Progression	4 (5)	4 (5)	8
Unknown	17 (20)	16 (19)	33
Total	84	84	168

EORTC 30906

Her iki ilacın 2.uygulamasıyla ilave tam cevap elde edilir

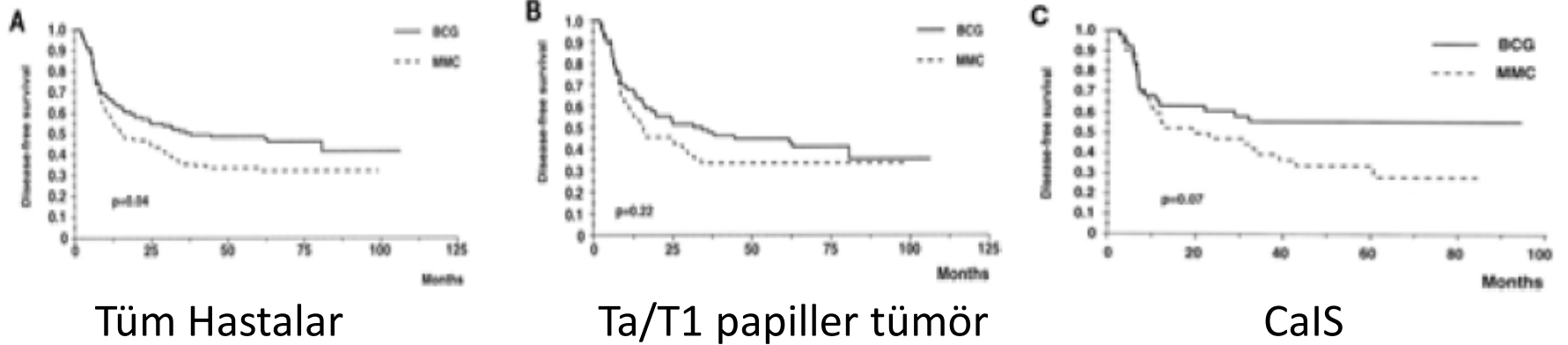
Reike et al, J Urol, 173:405, 2005

İntravezikal BCG / MMC

- Altı randomize çalışma- 2442 hasta
- MMC 20-40 mg,
 - MMC ve BCG, 1 x6 hafta + 1 x 12 ay
- **Rekürrens**
 - BCG alanlarda %30 daha az
- Toksisite
 - Mesane, BCG %44, MMC %20
 - Sistemik, BCG %19, MMC %12

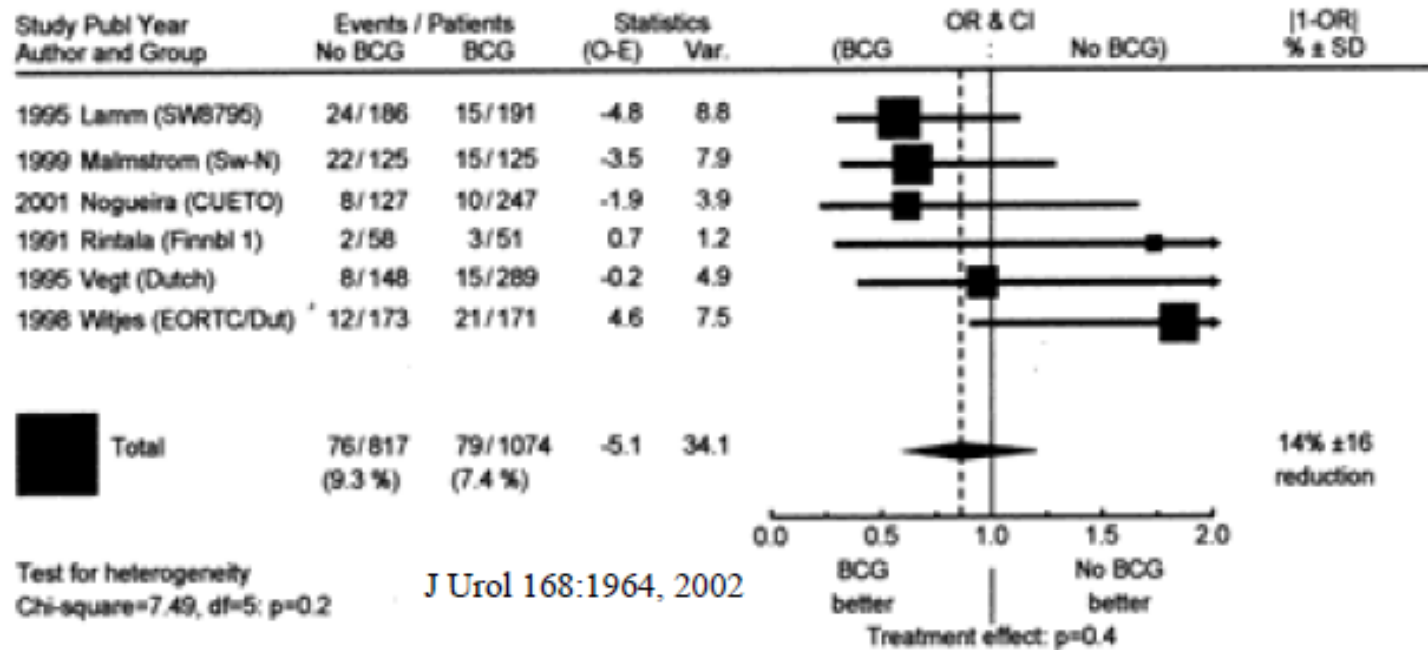
Shelley et al, BJU Int, 93:485, 2004

İntravezikal BCG / MMC



- N=261 hasta (Tis, T1G3, Ta/T1G1-2multipl rekürrens)
- MMC 40 mg / BCG Pasteur
- Başlangıç 1 x 6 hafta, İdame 1 x 24ay
- Sadece Tis tedavisinde istatistiksel anlamlılık +**

Intravezikal BCG / MMC



BCG indüksiyon + idame verilirse üstündür

İntravezikal BCG / Kemoterapi

- Papiller tümör / CaIS
 - Papiller tümör; sonuçlar benzer
 - CaIS; BCG'nin kesin üstünlüğü
- Meta-analiz
 - BCG sadece yüksek risk grubunda üstün
 - BCG sadece idame tedavi verilirse üstün
 - Orta/yüksek risk grubunda BCG tercih edilmeli
 - Düşük/orta risk grubunda rekürrens gelişirse BCG

İntravezikal Kemoterapi

- Rekürrens oranını düşürür
- Tüm ilaçlar etkinlik yönünden kabaca eşittir
- CaIS varlığında BCG daha etkili
- Progresyon üzerinde etkisi yok
- Yüksek riskli hastalar dışında BCG alternatifi
- Orta/Yüksek risk grubunda ilk tedavi seçeneği olabilir
- BCG'nin kontrendike olduğu ya da tolere edilemediği durumlarda kullanılabilir

Riske Göre Tedavi

- **Düşük Risk**
 - Sadece perioperatif intravezikal kemoterapi
- **Orta Risk**
 - Perioperatif intravezikal kemoterapi
 - İndüksiyon kemoterapisi/BCG ± idame tedavi
- **Yüksek Risk**
 - Perioperatif intravezikal kemoterapi
 - İndüksiyon BCG + idame tedavi
 - BCG kontrendike → indüksiyon kemoterapisi ± idame tedavi

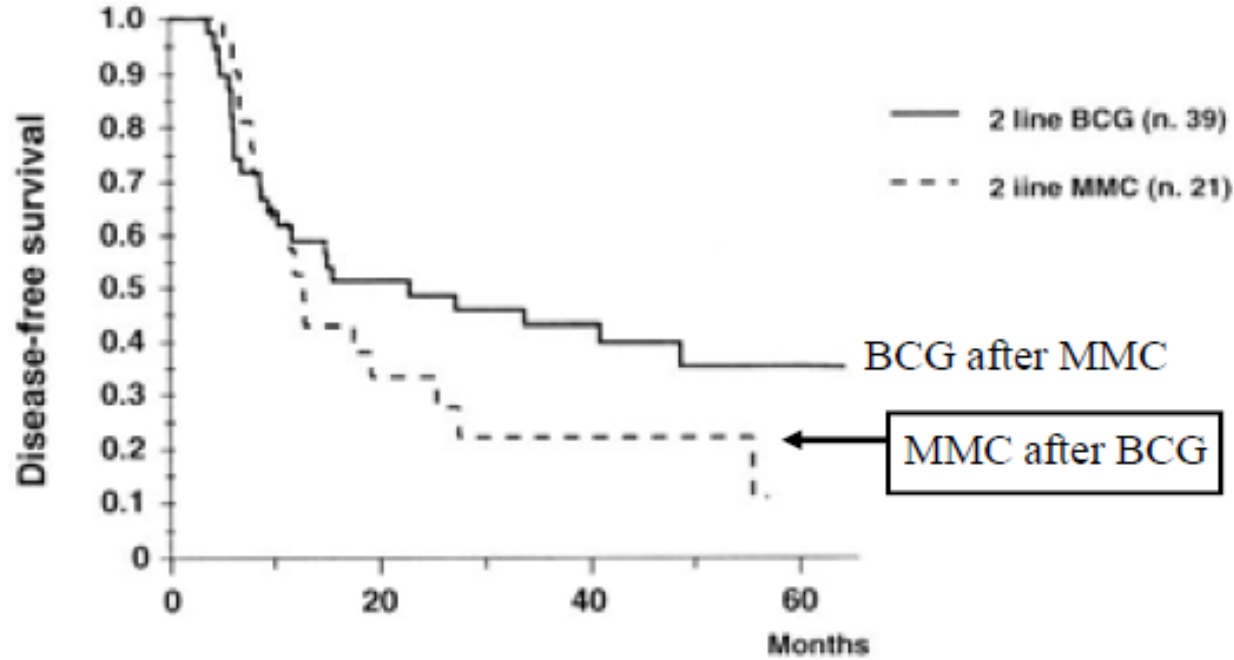
BCG'ye Cevapsızlık

- CalS veya multifokal/rekürren Ta tümörler
 - Son BCG dozundan 6-8 hafta sonra yeniden değerlendirme
 - En azından 1/3 hasta ikinci 6 haftalık (3 hafta daha iyi) BCG tedavisine cevap verir
 - Üst üriner sistem ve prostat mutlaka değerlendirilmeli

BCG'ye Cevapsızlık

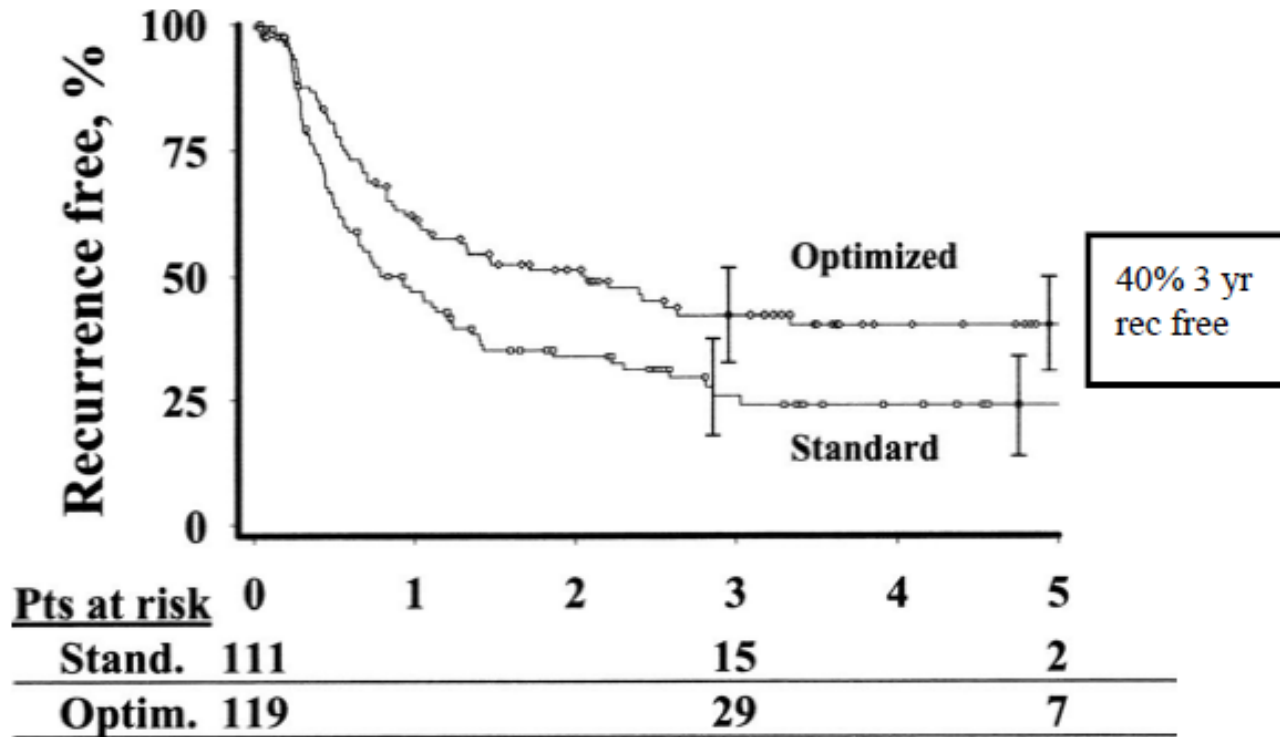
- Yüksek grade'li T1 tümörler
 - İntravezikal tedavilerin tekrarlanmasıyla progresyon riski yüksektir
 - Üst üriner sistem ve prostat mutlaka değerlendirilmeli
 - İlk cevapsızlıkta sistektomi düşünülmeli

BCG Sonrası MMC



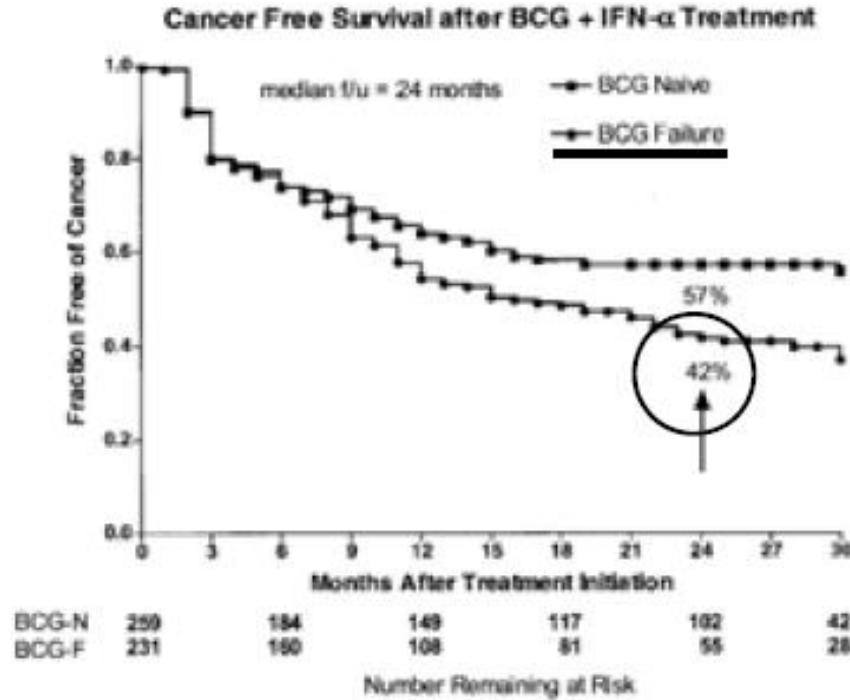
BCG'ye cevap vermeyen ve ikinci MMC tedavisi alanlarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı **sadece %20**'dir

BCG Sonrası “Optimize” MMC



Hastaların 1/3'ü önceden BCG almış yüksek riskli grupta **optimize MMC uygulaması** ile daha iyi sonuç alınır.

BCG + Introna



Bazı hastalar için BCG'ye cevapsızlık kriterleri?

En önemli özelliği **iyi tolere edilmesi** ve remisyonların uzun süreli olması

İntravezikal Gemcitabine

- Doz: 2gm/100 mL
- Hafif sistit, hematüri sık görülür
- Ciddi yan etkisi yok
- Tedavinin 3. ayında rekürrensizlik oranı %40-60, büyük çoğunluğu 1 yılda rekürrens gösterir
- İdame ayda bir/1 yıl, çalışma devam ediyor

Fototerapi ve Hipertermi

- 5-ALA fotodinamik tedavi

N=24, Tam cevap %79 (@3 ay)

12-51 ay boyunca %29 rekürrensiz

Geçici hipotansiyon-hastane uygulaması

Waidlelich et al, J Urol, 165:1904, 2001

- MMC + Hipertermi

N=22, Rekürrenssizlik %59 (@ 2 yıl)

Van der Heijden, 2004

BCG'ye cevapsızlık-Özet

- Orta riskli ve CaIS hastalarında ikinci bir (3-6 haftalık) BCG tedavisi
- BCG'nin etkin olduğunu görmek için bekle
- Yüksek riskli hastaların < %50 ilave tedaviden yarar görür
- Yüksek riskli hastalarda kurtarma tedavisi fayda sağlamazsa progresyon riski vardır

Intravezikal Tedavi Komplikasyonları

TABLE 7. Local and systemic side effects, and reasons to stop treatment		
	No. Epirubicin (%)	No. BCG (%)
Total pts	82	80
Local toxicity:		
Hematuria	23 (28)	33 (41)
Frequency (1 or greater/30 mins)	12 (15)	29 (36)
Severe dysuria	8 (10)	19 (24)
Local toxicity, stop treatment:	7 (9)	21 (26)
Chemical cystitis	2 (2)	14 (18)
Bacterial cystitis	5 (6)	1 (1)
Local symptoms	5 (6)	16 (20)
Systemic toxicity:		
Systemic infection	—	11 (14)
Septicemia	—	0
Isoniazid for toxicity	—	15 (19)
Systemic toxicity, stop treatment:	3 (4)	22 (28)
Fever	0	6 (8)
Skin rash	1 (1)	1 (1)
General malaise	1 (1)	12 (15)
Other	2 (2)	15 (19)

BCG toksisitesi > Epirubisin toksisitesi

Reijke et al, J urol, 173:405, 2005

Intravezikal Tedavi Komplikasyonları

Ciddi Yan Etki	BCG +IFN (%) ¹	BCG (%) ²
	N=1100	N=2606
Ateş	2.4	2.9
Prostatit/Epididimit	0.4	1.3
BCG-osis/-itis	0.7	0.7
Artralji/artritis	0.3	0.5
Ciddi hematüri	0.5	1.0
Döküntü	0.2	0.3
Kontrakte mesane	0.2	0.2
Renal abse	0.1	0.1
Sepsis	0.1	0.4

¹O'Donnel M et al, AUA, 2002

²Lamm et al, Prog Clin Biol Res 310:325, 1989

Intravezikal Tedavi Komplikasyonları

- Korunma
 - Biyopsi/TURMT'den en az 1-2 hafta sonra
 - Gross hematüri (-)
 - Steril idrar
 - Atravmatik kateterizasyon
 - İlacın titizlikle hazırlanıp uygulanması
 - Hastadaki değişikliklere hemen uyum

Intravezikal Tedavi Komplikasyonları

- Korunma
- INH
 - 3 günlük INH tedavisi (-1, 0, +1. günler)
 - Toksisiteyi azaltmaz
 - EORTC 30911 Van der Meijden et al, J Urol, 166:476, 2001
- Oflaksosin
 - BCG sonrası ilk işemeden 6 ve 18 saat sonra
 - Tolerans↑, ilac kesme↓
Colombel M et al, J Urol, 176:935, 2006

İntravezikal BCG Toksisitesine Yaklaşım

- Hematüri (> 24 h)
 - BCG 1/100 dozunda bile yeterli sitokin cevabı
 - Tedaviyi kesmek yerine 1/2, 1/3, 1/10, 1/30, 1/100
- Persistan irritatif semptomlar (>48 h, ateş, halsizlik)
 - INH 300 mg/gün
 - Florokinolon
 - Semptomlar geçinceye kadar BCG'yi geciktir
 - Sonraki BCG uygulamasında 3 gün INH (-1, 0, +1)
 - Antikolinerjikler

İntravezikal BCG Toksisitesine Yaklaşım

- Sistemik Toksisite ($A > 38.3$ °C), Hastaların %3
 - Hastaneye yatış
 - INH 300 mg/gün + R 600 mg/gün
 - Florokinolon

İntravezikal BCG Toksisitesine Yaklaşım

- BCG Sepsisi (%0.4)
 - İntravasküler absorpsiyonla ilgili
 - INH/R + Ethambutol 1200 mg/gün
 - Cycloserin 500 mg/gün (3-4 saatte en yüksek kons)
 - Florokinolon/aminoglikozid
 - Cevap vermezse prednizon 40 mg/gün
 - Üçlü ilaç tedavisine 3-6 ay devam
 - Daha sonra BCG verilmesi kontrendike

İntravezikal MMC toksisitesi

- Sistit
 - BCG %53.8
 - MMC %39.2

J Urol, 169:90, 2003
- Döküntü
 - İşeme sonrası ellerin iyi yıkanması
- Allerjik dermatit
 - İntravasküler emilime bağlı

İntravezikal MMC toksisitesi

- Optimize MMC 40 mg/20 cc ve 20mg/20 cc
 - Dizüri Optimize kolda ↑ %33, diğer kolda %18
 - Sık idrar, urgency, hesitancy %20-30
 - Sistit, ağrı, kramp, halsizlik, bitkinlik %10-20
 - Tedaviyi yarıda kesme %2, her iki kolda da aynı
 - Bağ dokusu hastalığı ve mesane perforasyonunda verilirse aylar süren aşırı inflamasyon ve irritatif semptomlar, kalıcı dizüri, urgency ve urge inkontinans

Mesane Tümöründen Korunma

- Sigaranın kesilmesi
- Su >1800cc/gün (özellikle erkek ve sigara içicisi)
- Yağ↓, meyve ve sebze↑ diyet
- Yeşil çay> 5 bardak/gün
- Multivitaminler
- Sarımsak
- Selenyum
- ASA ?
- Oncovite?